

И.В. Маев, А.А. Самсонов, Д.Н. Андреев

БОЛЕЗНИ ЖЕЛУДКА



20 лет с Вами
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»

И.В. Маев, А.А. Самсонов, Д.Н. Андреев

БОЛЕЗНИ ЖЕЛУДКА

370891-

ҚАЗАҚ АХМЕТ ЕСАУЛЫ БИЛІМ АКАДЕМИЯСЫ

ҚАЗАҚ-ТҮРІК УНИВЕРСИТЕТІ

КІТАПХАНА

ТҮРКІСТАН ҚАЛАСЫ



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2015

Авторы:

Маев Игорь Вениаминович — д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАН, проректор по учебной работе и зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, засл. врач РФ, засл. деятель науки РФ;

Самсонов Алексей Андреевич — д-р мед. наук, проф. кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России;

Андреев Дмитрий Николаевич — ассист. кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России.

Рецензенты:

Ивашкин Владимир Трофимович — д-р мед. наук, проф., акад. РАН, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, директор Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко Университетской клинической больницы № 2 ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, главный гастроэнтеролог Минздрава России, засл. врач РФ, засл. деятель науки РФ;

Мартынов Анатолий Иванович — д-р мед. наук, проф. кафедры госпитальной терапии №1 ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, акад. РАН, засл. врач РФ, засл. деятель науки РФ.

Маев, И. В.

М13 Болезни желудка / И. В. Маев, А. А. Самсонов, Д. Н. Андреев. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. — 976 с.

ISBN 978-5-9704-3388-1

В монографии приведены подробные сведения о строении и физиологии желудка. Описаны основные синдромы и методы исследования функций и структуры гастродуоденальной зоны. Рассмотрены классификация, этиология, патогенез, клиническая картина, современная лабораторная и инструментальная диагностика болезней желудка, их лечение и профилактика.

Монография предназначена для гастроэнтерологов, терапевтов, врачей общей практики, хирургов и онкологов.

УДК 616.33

ББК 54.132

Авторы, редакторы и издатели приложили максимум усилий, чтобы обеспечить точность приведенных в монографии данных, однако, учитывая постоянную динамику медицинской науки, эти сведения могут изменяться.

Права на данное издание принадлежат ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа». Воспроизведение и распространение в каком бы то ни было виде части или целого издания не могут быть осуществлены без письменного разрешения ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа».

© Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н., 2015

© ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2015

© ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа»,

оформление, 2015

ISBN 978-5-9704-3388-1

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	10
Список сокращений и условных обозначений	12
ЧАСТЬ I. ОБЩИЕ ВОПРОСЫ НОРМЫ И ПАТОЛОГИИ ЖЕЛУДКА	15
Глава 1. Морфология желудка	16
1.1. Развитие желудка	16
1.2. Общая анатомия и топография	21
1.3. Сосудистая система желудка	27
1.3.1. Кровоснабжение желудка	27
1.3.2. Система лимфатических сосудов желудка	31
1.3.3. Регуляция желудочного кровотока	32
1.4. Структура и функция иннервации желудка	36
1.5. Гистологическая структура стенки желудка	43
1.5.1. Серозная оболочка	44
1.5.2. Мышечная оболочка	44
1.5.3. Слизистая оболочка желудка	47
1.5.3.1. Общая структура слизистой оболочки желудка	47
1.5.3.2. Эпителий слизистой оболочки	49
1.5.3.3. Базальная мембрана	66
1.5.3.4. Собственная пластинка слизистой оболочки и иммунная система желудка	67
1.5.3.5. Мышечная пластинка слизистой оболочки	70
1.5.5. Подслизистая оболочка желудка	70
1.5.6. Пролиферация, дифференцировка и регенерация желудочного эпителия	70
Литература	74
Глава 2. Физиология желудка	84
2.1. Пищеварительная функция желудка	84
2.1.1. Секреторная функция желудка	91
2.1.1.1. Состав и свойства желудочного сока	94
2.1.1.2. Механизм образования хлористоводородной кислоты	99
2.1.1.3. Возрастные аспекты желудочной секреции	109
2.1.1.4. Регуляция желудочной секреции	110
Литература	128
2.2. Моторно-эвакуаторная функция желудка	141
2.2.1. Общая характеристика моторно-эвакуаторной функции желудка	141
2.2.2. Моторика проксимального отдела желудка, механизмы, регуляция	146
2.2.3. Моторика дистального отдела желудка, механизмы, регуляция	149
2.2.4. Моторика привратника, механизмы, регуляция	158
2.2.5. Эвакуаторная функция желудка, механизмы и регуляция	161
2.2.5.1. Эвакуация жидкости	161

2.2.5.2. Эвакуация консистентной пищи	165
2.2.5.3. Регуляция моторно-эвакуаторной функции желудка . . .	168
Литература	175
2.3. Эндокринная функция желудочно-кишечного тракта и место желудка в ее осуществлении.	196
Литература	205
2.4. Резорбтивная, выделительная и барьерная функции слизистой оболочки желудка	207
Литература	214
Глава 3. Семиотика и методы исследования заболеваний желудка	216
3.1. Клинические методы	216
3.1.1. Расспрос больного. Жалобы, анамнез и их значение в диагностике патологии желудка	216
3.1.1.1. Болевой синдром	216
3.1.1.2. Диспептический синдром	226
3.1.2. Данные объективного обследования при заболеваниях желудка	234
3.2. Лабораторная и инструментальная диагностика заболеваний желудка	237
3.2.1. Клинический анализ крови	237
3.2.2. Данные биохимического анализа крови при заболеваниях желудка	239
3.2.3. Зондовые аспирационные методы исследования желудочной секреции и рН-метрическое исследование эзофагогастродуоденальной области	240
3.2.3.1. Макроскопическое исследование	242
3.2.3.2. Химическое исследование. Исследование кислотообразующей функции желудка	243
3.2.3.3. Оценка полученных результатов.	244
3.2.4. Копрологическая лабораторная диагностика желудка.	254
3.2.4.1. Исследование микрофлоры желудка и двенадцатиперстной кишки	255
3.2.5. Методы диагностики инфекции <i>Helicobacter pylori</i>	259
3.2.5.1. Результаты открытого мультицентрового исследования эффективности дыхательных тестов в диагностике <i>H. pylori</i>	267
3.2.6. Рентгенологическая диагностика	269
3.2.6.1. Компьютерная и магнитно-резонансная томография желудка.	275
3.2.7. Эндоскопическая диагностика.	279
3.2.8. Ультразвуковая диагностика	289
3.2.9. Радиоизотопная диагностика.	295
3.2.10. Исследование моторно-эвакуаторной функции желудка и двенадцатиперстной кишки	297
3.2.11. Комбинированные методы исследования функциональных параметров гастродуоденальной зоны	307
Литература	310

ЧАСТЬ II. ЧАСТНАЯ ПАТОЛОГИЯ ЖЕЛУДКА	337
Глава 4. Аномалии и пороки развития желудка	338
4.1. Атрезии и мембранозные стенозы желудка	340
4.2. Удвоение желудка	343
4.3. Микрогастрия	345
4.4. Тератома желудка	345
4.5. Дивертикулы желудка	346
4.6. Эктопия ткани слизистой оболочки желудка	349
4.7. Гипертрофический стеноз привратника новорожденных	349
4.8. Гипертрофический стеноз привратника взрослых	352
4.9. Аномалии развития сосудов желудка	353
Литература	356
Глава 5. Нарушения моторно-эвакуаторной функции желудка	359
5.1. Замедленная эвакуаторная функция желудка (синдром гастропареза)	361
5.1.1. Диабетический гастропарез	371
5.1.2. Гастропарез как результат хирургических вмешательств на пищеводе и желудке	376
5.1.3. Гастропарез, ассоциированный с заболеваниями желудочно-кишечного тракта	379
5.1.3.1. Гастропарез, ассоциированный с заболеваниями кишечника	384
5.1.4. Гастропарез при заболеваниях, не ассоциированных с патологией желудочно-кишечного тракта	396
5.1.4.1. Гастропарез центрального происхождения	396
5.1.4.2. Гастропарез, ассоциированный с системными заболеваниями соединительной ткани, эндокринной и метаболической патологией	399
5.1.5. Идиопатический и прочие виды гастропареза	400
5.1.6. Лечение гастропареза	405
5.1.6.1. Обобщенный алгоритм диагностических и лечебных мероприятий у больных гастропарезом	423
5.2. Ускоренная эвакуаторная функция желудка	423
5.2.1. Постхирургический демпинг-синдром и другие причины ускоренной эвакуации желудочного содержимого	423
5.2.1.1. Хирургическое лечение	427
5.2.2. Другие причины ускоренной желудочной эвакуации	427
Литература	429
Глава 6. Диспепсия, понятие синдрома функциональной диспепсии	454
6.1. Функциональная диспепсия: определение, классификация, эпидемиология, этиопатогенез	457
6.2. Клиническая картина и диагностика синдрома функциональной диспепсии	478
6.3. Терапия синдрома функциональной диспепсии	482
Литература	488

Глава 7. Гастрит	502
7.1. Определение и классификация гастрита	506
7.2. Острый гастрит	509
7.2.1. Основные формы острого гастрита	511
7.2.1.1. Острый гастрит, вызванный инфекцией <i>H. pylori</i>	515
7.2.1.2. Острые инфекционные формы гастрита, исключая инфекцию <i>H. pylori</i>	515
7.2.1.3. Аллергический (эозинофильный) гастрит (гастроэнтерит)	524
7.2.1.4. Острый лучевой гастрит	526
7.3. Хронический гастрит	527
7.3.1. Этиология и распространенность хронического гастрита	531
7.3.2. Патогенез хронического гастрита	533
7.3.2.1. Хронический гастрит, кишечная метаплазия и дисплазия слизистой оболочки желудка	534
7.3.2.2. Понятие о нарушении клеточного обновления	535
7.3.2.3. Хронический гастрит и <i>Helicobacter pylori</i>	536
7.3.2.4. Хронический гастрит как предраковое заболевание	537
7.3.2.5. Типы кишечной метаплазии и дисплазии, риск развития рака желудка, диагностика и лечение	542
7.3.4. Хронический гастрит, ассоциированный с <i>H. pylori</i>	549
7.3.4. Хронический гастрит, ассоциированный с прочими инфекционными факторами, исключая <i>H. pylori</i> как моноинфекцию	556
7.3.4.1. Хронический гастрит, ассоциированный с <i>Helicobacter heilmannii</i>	556
7.3.4.2. Хронический гастрит сифилитической этиологии	557
7.3.4.3. Хронический гастрит туберкулезной этиологии	559
7.3.4.4. Актиномикоз желудка	560
7.3.4.5. Хронический гастрит вирусной и смешанной этиологии	561
7.3.5. Хронический аутоиммунный гастрит	564
7.3.6. Специальные формы гастрита	569
7.3.6.1. Химический гастрит, ассоциированный с дуоденогастральным рефлюксом	569
7.3.6.2. Лимфоцитарный хронический гастрит	574
7.3.6.3. Гранулематозный гастрит	580
7.3.7.3.1. Гранулематозный гастрит, ассоциированный с болезнью Крона	581
7.3.6.3.2. Гранулематозный гастрит, ассоциированный с саркоидозом	587
7.3.6.3.3. Прочие причины гранулематозного гастрита	590
7.3.6.4. Коллагенозный гастрит	592
7.3.6.5. Кистозный полипозный гастрит	593
7.3.6.6. Гастрит кардиального отдела желудка	594
Литература	594

Глава 8. Инфекция <i>Helicobacter pylori</i>	616
8.1. Эпидемиология, филогеография и распространение инфекции	616
8.2. Колонизация, факторы вирулентности и иммунопатогенез	618
8.3. Заболевания, ассоциированные с инфекцией <i>H. pylori</i>	621
8.3.1. Заболевания гастродуоденальной зоны с установленной патогенетической ролью инфекции	621
8.3.2. Заболевания гастродуоденальной зоны с предположительной или аддитивной ролью инфекции	621
8.3.3. Экстрагастродуоденальные заболевания и состояния с установленной патогенетической ролью инфекции	621
8.3.4. Прочие экстрагастродуоденальные заболевания и состояния, при которых патогенетическая роль инфекции исследуется	622
8.4. Диагностика инфекции <i>H. pylori</i>	624
8.5. Лечение инфекции <i>H. pylori</i>	624
8.5.1. Принципы эрадикационной терапии инфекции <i>H. pylori</i> и показания для ее назначения	624
8.5.2. Схемы эрадикационной терапии инфекции <i>H. pylori</i>	624
8.5.2.1. Традиционные схемы эрадикационной терапии инфекции <i>H. pylori</i>	624
8.5.2.2. Альтернативные схемы лечения инфекции <i>H. pylori</i>	629
8.5.3. Факторы, влияющие на эффективность лечения	630
8.5.3.1. Факторы, детерминированные бактерией	630
8.5.3.2. Факторы, детерминированные хозяином (пациентом)	631
8.5.3.3. Факторы, детерминированные врачом	637
8.5.4. Антибиотикорезистентность <i>H. pylori</i>	638
8.5.5. Возможности оптимизации эрадикационной терапии инфекции <i>H. pylori</i>	646
Литература	652
Глава 9. Гастропатии	670
9.1. Гастропатия, ассоциированная с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов и глюкокортикоидов	671
9.1.1. Гастропатия, ассоциированная с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов	671
9.1.1.1. Клиническая картина	680
9.1.1.2. Профилактика и лечение	682
9.1.2. Гастропатия на фоне приема глюкокортикоидов	690
Литература	691
9.2. Гастропатия сосудистого генеза, ассоциированная с явлениями портальной гипертензии, и сосудистая антральная желудочная эктазия	702
9.2.1. Гастропатия, ассоциированная с явлениями портальной гипертензии	702
9.2.2. Антральная желудочная эктазия	709
Литература	711
9.3. Желудочно-кишечное кровотечение, диагностика и лечение	715
Литература	725

9.4. Синдром Золлингера–Эллисона и ассоциированная гастро- и дуоденопатия	728
Литература	747
9.5. Гипертрофическая гастропатия. Болезнь Менетрие	756
Литература	763
Глава 10. Язвенная болезнь	767
10.1. Определение и эпидемиология язвенной болезни	767
10.2. Краткая историческая справка	772
10.3. Классификация язвенной болезни	779
10.3.1. Рабочая классификация язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки	780
10.4. Этиология и патогенез язвенной болезни	785
10.4.1. Роль <i>H. pylori</i> в этиологии и патогенезе язвенной болезни	785
10.4.1.1. Язвенная болезнь и иммунитет при хеликобактер- ассоциированной форме заболевания	790
10.4.2. Роль кислотного фактора в поражении <i>H. pylori</i> двенадцатиперстной кишки при язвенной болезни с локализацией в двенадцатиперстной кишке и в целом в патогенезе язвенной болезни	799
10.4.3. Роль моторно-эвакуаторных нарушений желудка, двенадцатиперстной кишки в патогенезе язвенной болезни	805
10.4.4. Роль наследственно-конституционального фактора в патогенезе язвенной болезни	807
10.4.5. Роль прочих факторов в патогенезе язвенной болезни	808
10.5. Патоморфология язвенной болезни желудка	816
10.5.1. Патоморфология эрозивного поражения гастродуоденальной слизистой оболочки	822
10.6. Клиническая картина и диагностика	823
10.6.1. Данные клинического обследования больных с язвенной болезнью	823
10.6.2. Данные дополнительных методов исследования в диагностике язвенной болезни	832
10.6.3. Прочие дополнительные методы диагностики, применяемые при язвенной болезни	838
10.6.3.1. Эндоскопическое ультразвуковое исследование	839
10.6.3.2. Суточное мониторирование рН желудочного сока	839
10.7. Диагноз язвенной болезни	840
10.8. Дифференциальный диагноз язвенной болезни	842
10.9. Осложнения язвенной болезни	845
10.10. Лечение язвенной болезни двенадцатиперстной кишки	849
10.10.1. Общие принципы лечения, режим и лечебное питание	849
10.10.2. Медикаментозная терапия	851
10.10.2.1. Эрадикационная терапия	851
10.10.2.2. Средства, влияющие на уровень интрагастрального рН	851

10.10.2.3. Средства, повышающие резистентность слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки	867
10.10.2.4. Средства, нормализующие моторно-эвакуаторную функцию желудка и двенадцатиперстной кишки	871
10.10.3. Показания к хирургическому лечению язвенной болезни, прогноз заболевания.	874
Литература	875
Глава 11. Опухоли желудка	902
11.1. Рак (аденокарцинома) желудка	902
11.1.1. Эпидемиология и классификация рака желудка	902
11.1.2. Факторы риска развития рака желудка.	904
11.1.3. Патогенез рака желудка	908
11.1.4. Предраковые состояния	911
11.1.5. Клинические проявления и диагностика рака желудка.	912
11.1.6. Прогноз и лечение	917
11.1.7. Профилактика.	921
Литература	922
11.2. Опухоли из лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками желудка	935
Литература	942
11.3. Мезенхимальные опухоли желудка	945
11.4. Эндокринные опухоли желудка	947
Литература	952
11.5. Полипы желудка.	954
11.5.1. Аденоматозные полипы (аденомы)	956
11.5.2. Фундальные железистые полипы	959
11.5.3. Гиперпластические полипы	961
11.5.4. Гамартомы.	962
11.5.5. Полипозные синдромы	964
11.5.6. Неэпителиальные интрамуральные полипы	965
11.5.7. Алгоритм ведения пациентов с полипами желудка.	966
Литература	968
Предметный указатель.	970
Благодарности	974

ПРЕДИСЛОВИЕ

Несмотря на многолетнюю историю изучения заболеваний желудка, проблема его патологии остается ключевой в современной гастроэнтерологии, по сути, формирует ее как науку. Постоянству столь высокого и стабильного рейтинга способствуют анатомо-физиологические особенности данного органа желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), его связи с пищеводом, тонкой кишкой, гепатопанкреатобилиарной системой, органами, генетически, топографически и функционально связанными с желудком — дирижером всего пищеварительного процесса.

Желудок является своеобразным модулем, депонирующим, гомогенизирующим пищу, начинающим переваривание белков и в определенной степени жиров, одновременно командуя моторикой всего ЖКТ. Большую роль желудок играет и в гомеостазировании химуса, что является основой поддержания питательного гомеостаза. Все это ставит желудок в разряд жизненно важных органов, изучение жизнедеятельности которых в норме и патологии всегда актуально.

Прибавляет актуальности желудочной патологии и тот факт, что за последние десятилетия уровень заболеваемости данного органа ЖКТ не имеет тенденции к снижению, а сами заболевания широко распространены во всех возрастных категориях. Причем некоторые заболевания стали значительно чаще поражать молодой, трудоспособный контингент, и это касается в основном длительно текущей латентно, хронической патологии, приводящей к необратимым последствиям и грозным осложнениям, в первую очередь к опухолевым процессам.

Вместе с тем так сложилось, что большие, объединяющие основные проблемы патологии желудка руководства выходят редко. Однако наука не стоит на месте, и накапливаемые знания по анатомии, физиологии и патологии желудка требуют систематизированного анализа и пересмотра подчас казавшихся еще вчера незыблемыми положений, теорий, терапевтических и прочих подходов к лечению заболеваний этого органа.

Проблема хронического гастрита (ХГ) и язвенной болезни (ЯБ), несмотря на безусловно революционный переворот во взглядах на этиопатогенез данных патологий желудка (открытие и разработка роли *Helicobacter pylori* в происхождении болезни), к сожалению, еще решена далеко не полностью и по-прежнему остается очень актуальной для многих стран. Тем более что за последние годы уровень заболеваемости, частота рецидивирования и осложненного течения ЯБ в нашей стране не имеют такой отчетливой тенденции к снижению, как в США и других странах с развитой экономикой.

Однако и в нашей стране сегодня успешно ведется активная научная разработка направления по изучению инфекции *H. pylori*, накоплен большой научный и клинический материал, и это уже имеет свои положительные практические результаты. Тем не менее многие вопросы еще остаются неясными, спорными и требуют обсуждения.

Большой интерес представляют и другие, не менее важные, проблемные заболевания желудка, включая нарушения моторной активности (в частности, гастропарез и функциональная диспепсия).

К настоящему времени в медицинской литературе накоплено значительное количество информации по данной теме, и мы считаем, что очередной этап в ее систематизированном изложении вполне оправдан.

Кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова (зав. кафедрой — чл.-кор. РАН, проф., д-р мед. наук И.В. Маев) более четырех десятилетий занимается изучением проблем патологии желудка, двенадцатиперстной кишки (ДПК) и связанных с ними органов во многих аспектах. За этот период на кафедре разрабатывались вопросы функциональных нарушений органов гастродуоденальной зоны у больных с ЯБ, межорганных взаимоотношений с гепатобилиарной, респираторной, системой кровообращения на центральном и микроциркуляторном уровнях. Широко прорабатываются вопросы об инфекции *H. pylori*, методах рациональной, комплексной эрадикационной терапии при заболеваниях желудка и ДПК. По данным вопросам защищено большое количество кандидатских и докторских диссертаций, получены авторские свидетельства на изобретения, посвященные оригинальным методам диагностики и лечения, в том числе и больных с патологией желудка и ДПК.

Настоящая работа основана на анализе обширного научно-практического материала, накопленного в нашей стране и за рубежом, по вопросам нормы и патологии желудка, является итогом кропотливого многолетнего труда всего научного коллектива кафедры.

Предлагаемая вниманию книга является продолжением монографического ряда руководств по патологии ЖКТ, подготовленных кафедрой.

Авторы выражают глубокую благодарность всем настоящим и бывшим сотрудникам кафедры, клинических баз, без которых данный труд был бы невозможен.

Авторы надеются, что предлагаемое издание будет полезно не только научным работникам, занимающимся проблемой патологии данной области, но и практическим врачам, а также студентам, интернам и клиническим ординаторам в их практической и научной деятельности.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ¹

♦ — торговое наименование лекарственного средства

♣ — лекарственное средство, не зарегистрированное в Государственном реестре лекарственных средств

АГ — атрофический гастрит

АД — артериальное давление

АЖЭ — антральная желудочная эктазия

АКТГ — адренокортикотропный гормон

АПГС — аутоиммунный полигландулярный синдром

АПК — антитела к париетальным клеткам

АСК — ацетилсалициловая кислота

АТФ — аденозинтрифосфорная кислота

БК — болезнь Крона

БМ — болезнь Менетрие

ВГЧ — вирус герпеса человека

ВПГ — вирус простого герпеса

ВТД — висмута трикалия дицитрат

ВЭБ — вирус Эпштейна–Барр

ГГ — гранулематозный гастрит

ГДБК — гастродуоденальная форма болезни Крона

ГИСО — гастроинтестинальные стромальные опухоли

ГКС — глюкокортикоиды

ГЭРБ — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

ДГР — дуоденогастральный рефлюкс

ДИ — доверительный интервал

ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота

ДПК — двенадцатиперстная кишка

ЖВП — желчевыводящие пути

ЖК — желудочно-кишечный

ЖКК — желудочно-кишечное кровотечение

ЖКТ — желудочно-кишечный тракт

ИПП — ингибиторы протонной помпы

ИФА — иммуноферментный анализ

ИФН — интерферон

ИЭЛ — интраэпителиальные лимфоциты

КМ — кишечная метаплазия

КТ — компьютерная томография

КФЖ — кислотообразующая функция желудка

ЛГ — лимфоцитарный гастрит

МДТ — мочевиновые дыхательные тесты

ММК — мигрирующий моторный комплекс

¹ Поскольку в современной научной литературе наряду с терминами на русском языке авторы все чаще используют англоязычные обозначения, здесь для удобства поиска приводятся наиболее постоянно используемые английские сокращения с их расшифровкой.

- МРТ — магнитно-резонансная томография
МЭЛ — межэпителиальные лимфоциты
НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты
НПС — нижний пищеводный сфинктер
НЭО — нейроэндокринная опухоль
ОГ — острый гастрит
ОШ — отношение шансов
ПЖ — поджелудочная железа
ППГ — печеночная портальная гастропатия
ПЦР — полимеразная цепная реакция
ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография
РЖ — рак желудка
РНК — рибонуклеиновая кислота
СЖ — саркоидоз желудка
СЗЭ — синдром Золлингера–Эллисона
СК — соляная кислота
СО — слизистая оболочка
СОЖ — слизистая оболочка желудка
СРК — синдром раздраженного кишечника
Т.Е. — титрационные единицы
УДТ — уреазный дыхательный тест
УЗИ — ультразвуковое исследование
ФД — функциональная диспепсия
ХГ — хронический гастрит
цАМФ — циклический аденозинмонофосфат
ЦМВ — цитомегаловирус
ЦНС — центральная нервная система
ЦОГ — циклооксигеназа
ЦП — цирроз печени
ШИК-реакция — реакция обнаружения оснований Шиффа после окисления периодной кислотой
ЭГДС — эзофагогастродуоденоскопия
ЭТ — эрадикационная терапия
ЭУЗИ — эндоскопическое ультразвуковое исследование
ЯБ — язвенная болезнь
ЯБДПК — язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки
ЯБЖ — язвенная болезнь желудка
ЯМР — ядерно-магнитный резонанс
5-НТ — 5-гидрокситриптамин
ССК-В — холецистокининовый (гастриновый) рецептор типа В
CGRP — кальцитонин-генсвязанный пептид
CLO-тест — *Campylobacter-like organism*
CRF — кортикотропин-рилизинг-фактор
DMNV — дорзомоторное ядро блуждающего нерва
ECL-клетки — эндокринные клетки слизистой оболочки желудка, секретирующие гистамин

- EGF — эпидермальный фактор роста
 EGFR — рецептор эпидермального фактора роста
 GLP — глюкагоноподобный пептид
 GRP — гастрин-релизинг-пептид
 HBV — вирус гепатита В
 HCV — вирус гепатита С
 HP — *Helicobacter pylori*
 ICC — интерстициальные клетки Кахала
 IGF — инсулиноподобный фактор роста
 IL — интерлейкин
 ITT — intention-to-treat¹
 MALT (mucosal-associated lymphoid tissue) — опухоли из лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками
 MEN-1 (multiple endocrine neoplasia type 1) — множественная эндокринная неоплазия 1-го типа
 MUPS — multiple unite pellet system
 PACAP — гипофизарный пептид, активизирующий аденилатциклазу
 PYY — пептид YY
 RNAP III — РНК-полимераза III типа
 SRI — Strain rate imaging — методика визуализации скорости деформации
 SS — соматостатин
 TNF — фактор некроза опухоли
 VIP — вазоактивный интестинальный полипептид

¹ Термин пока не имеет удачного устоявшегося перевода. Обозначает способ анализа данных рандомизированного клинического исследования, проводимого на основе того, к какой группе был отнесен пациент при рандомизации (вмешательства или контроля) и независимо от того, подвергался ли он на самом деле вмешательству.

ЧАСТЬ I

ОБЩИЕ ВОПРОСЫ НОРМЫ И ПАТОЛОГИИ ЖЕЛУДКА

Глава 1

Морфология желудка

Желудок отличается своими индивидуальными особенностями строения, позволяющими осуществлять его главную — пищеварительную функцию, а также поддерживать другие важные физиологические константы, необходимые для нормальной жизнедеятельности организма человека.

1.1. РАЗВИТИЕ ЖЕЛУДКА

Желудок представляет собой расширенную часть среднего отдела пищеварительного тракта. Строение желудка человека связано в первую очередь с особенностями его образа жизни и питания (смешанный характер), а эмбриональное развитие данного органа отражает основные этапы формирования пищеварительного тракта у высших биологических организмов.

Первый признак формирования желудка (веретенообразное расширение верхних отделов кишечной трубки) выявляется на третьей-четвертой неделе эмбриогенеза (рис. 1.1). В течение 6-й и 7-й недель развития расположение и форма желудка претерпевают радикальные изменения. По мере роста эмбриона, к 7-й неделе беременности, желудок спускается в брюшную полость. Вначале желудок фиксируется на дорсальной и вентральной брыжейках, располагаясь, практически симметрично, в срединной плоскости. Вся закладка желудка растет в длину. В течение 6-й недели развития, за счет усиленного роста его дорсальной части, появляется изогнутость органа и осуществляется его поворот по часовой стрелке на 90 градусов вокруг продольной оси, таким образом, что его бывшая левая сторона становится передней поверхностью, а правая — задней. Одновременно возникает обращенная дорсально большая кривизна, а малая кривизна, обращенная вентрально, отстает в росте (рис. 1.2, а–г). В этот же промежуток времени начинает увеличиваться в размерах и дорсальный мезогастрий, причем в гораздо боль-

шей степени, чем вентральная брыжейка; он вытягивается по направлению налево, и в нем при этом образуется впячивание — закладка сальниковой сумки (*bursa omentalis*).

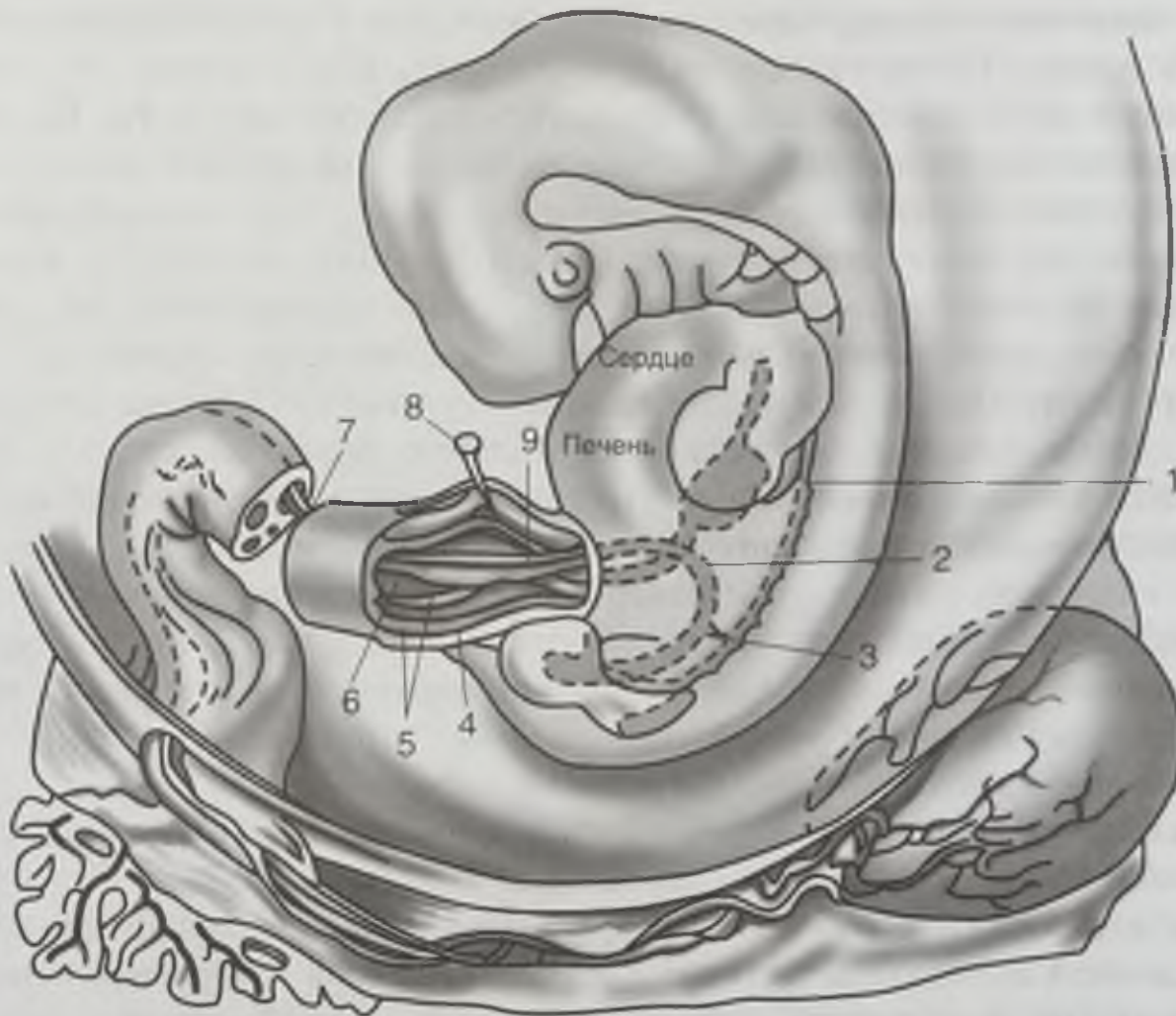


Рис. 1.1. Кишечный тракт эмбриона человека 10 мм длины (по Бределю): 1 — *a. coeliaca*; 2 — верхняя брыжеечная вена; 3 — нижняя брыжеечная вена; 4 — аллантаис; 5 — почечные артерии; 6 — экзоцелон; 7 — желточно-брыжеечные сосуды; 8 — пупочная вена; 9 — слепая кишка

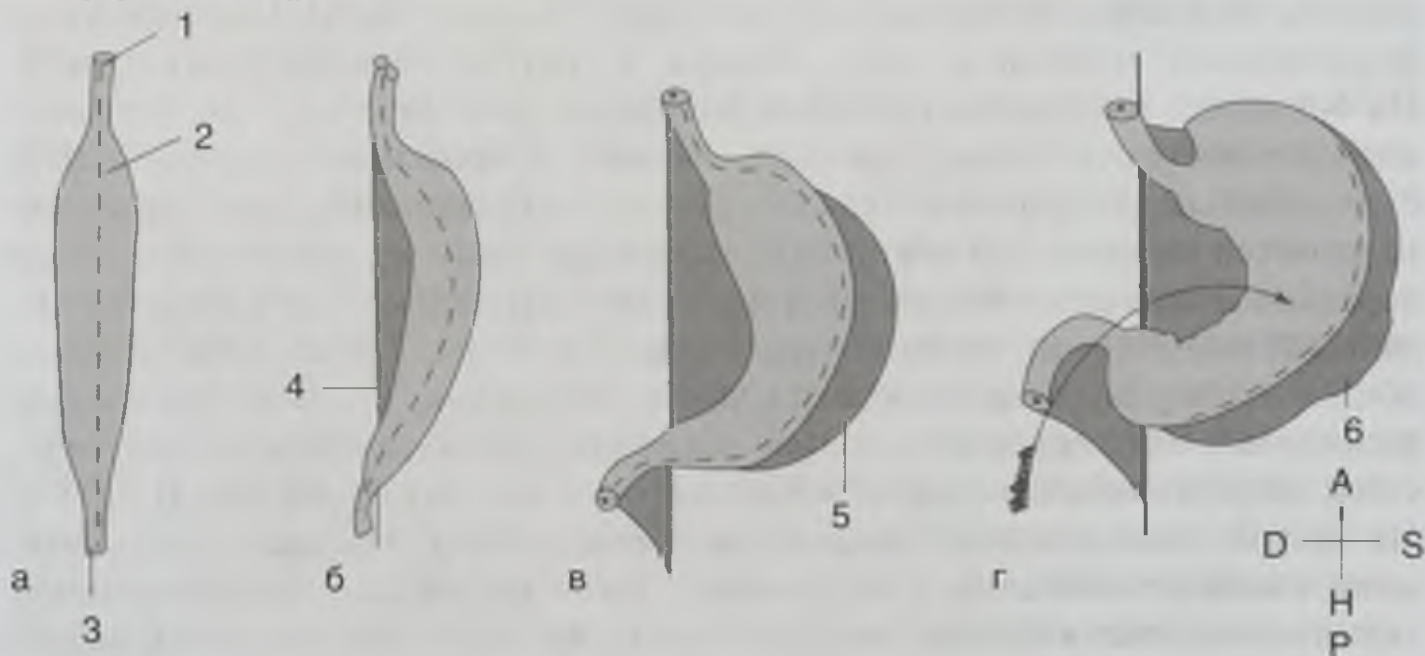


Рис. 1.2, а–г. Изменения в положении желудка и образование сальниковой сумки. Прерывистая линия указывает на место прикрепления мезогастрия вдоль первичной срединно-дорсальной поверхности желудка: 1 — пищевод; 2 — желудок; 3 — двенадцатиперстная кишка; 4 — дорсальный мезогастрий; 5 — сальниковая сумка; 6 — селезенка

После поворота желудка слева направо левый ствол *n. vagus* перемещается вперед, а правый — назад, где и отдают свои ветви. Одновременно с ростом печени желудок становится косо расположенным, со смещением устья впадения пищевода (кардиальное отверстие желудка) в левую сторону от срединной линии. Пилорическая область желудка, как и другие его отделы, становится различимой к началу третьего месяца беременности. Брыжейка желудка при этих смещениях вытягивается позади дорсальной стенки желудка влево, причем большая ее часть дает начало большому сальнику (*omentum majus*) и отделу сальниковой сумки. Из вентрального мезогастрия возникает малый сальник — *omentum minus* (печеночно-желудочная и печеночно-двенадцатиперстная части — *pars hepatogastrica* и *pars hepatoduodenalis*).

Приблизительно на 7-й неделе развития положение желудка изменяется также в том отношении, что весь орган, вместе с закладкой сердца и легких, смещается несколько вниз. На третьем месяце развития эпителий закладки желудка начинает пролиферировать в окружающую мезенхиму, сгущенную вокруг кишечной трубки, а на четвертом месяце из первоначально плотных эпителиальных тяжей образуются желудочные железы. Эпителий желудка сначала является двуслойным, впоследствии, временно, он становится многослойным, пока количество слоев эпителиальной выстилки, наконец, не редуцируется до одного слоя цилиндрических клеток.

Мускулатура и соединительнотканые компоненты желудочной стенки возникают из мезенхимы висцерального мезобласта.

Эпителий слизистой оболочки желудка (СОЖ) имеет энтодермальное происхождение. Соединительная ткань, сосуды, мышечная оболочка развиваются из мезенхимы, а мезотелий серозной оболочки — из мезодермы. Эта дифференцировка обнаруживается к 16-му дню существования эмбриона, когда еще до формирования собственно кишечной трубки имеются два слоя — энтодерма и мезодерма. Пищеварительная трубка формируется в последующие две недели, разделяясь на переднюю, среднюю и заднюю части. Одновременно формируются артерии и вены, идущие к желудочно-кишечному тракту. На 4-й неделе начинается образование органов пищеварения — из передней кишки образуются глотка, пищевод, желудок и проксимальная часть ДПК с зачатками поджелудочной железы и печени. Особенностью развития желудка является тот факт, что именно в области пищеводно-желудочного перехода передняя кишка резко меняет многослойный эпителий кожного типа, выстилающий пищевод, на цилиндрический, желудочный. Так впервые желудок обозначается у зародыша человека в конце 4-й недели. Эпителий его вначале напоминает многорядный, а затем становится однослойным призматическим. Ядра его обычно сдвинуты в апикальную сторону (Nishimura H., 1983). На данном этапе развития базальная мембрана ровная, а первые желудочные ямки в виде эпителиальных углублений в подлежащий слой соединительной ткани появляются в области малой кривизны желудка только на 6–9-й неделе эмбрионального развития.

Пилорическая часть выстилается более высоким цилиндрическим эпителием, который так же рано начинает вырабатывать слизь. Такой же эпителий выстилает область кардии.

Начиная с 8-й недели беременности выявляется экспрессия $\alpha 1$, $\beta 1$ и $\gamma 1$ цепей ламинина в виде равномерного распределения в месте контакта эпителия и мезенхимы (эпителиально-мезенхимного интерфейса) поверхности и желез желудка. Цепи $\beta 1$ и $\gamma 1$, кроме того, обнаруживаются в базальных мембранах сосудистых и гладкомышечных клеток *lamina propria* и в *muscularis mucosa*.

К 12–13-й неделе данные характерные образования СОЖ появляются во всех отделах органа. Одновременно на дне ямок происходит закладка желез с последующим их вращением в мезенхиму, разрастанием, увеличением количества, в том числе и путем дихотомического деления, а в поверхностном эпителии начинается дифференцировка клеток и становление их секреторной, слизиобразующей, функции. Особенно активно данный процесс идет в пилорическом отделе желудка и в области его тела. Примерно к 10–12-й неделям развития и в образуемых железах появляются признаки дифференцировки железистых элементов. Данные процессы особенно активны в области малой кривизны желудка, где начинают определяться первые незрелые париетальные клетки, выявляемые гистохимическими реакциями.

На рубеже 15–16-й недель слизистые клетки появляются вдоль большой кривизны желудка, в цитоплазме париетальных клеток начинают формироваться секреторные каналы. На 18-й неделе клетки покровного эпителия желудка уже упорядочены, ядра клеток расположены однорядно, а по прошествии 20 нед обнаруживается интенсивная иммунологическая реакция на пепсиноген, свидетельствующая о присутствии формирующихся ферментообразующих, главных, клеток СОЖ. Одновременно обнаруживаются и различные виды эндокриноцитов (D-, D₁-, ECL-, G-клетки), а также камбиальные, шеечные клетки.

Параллельно, в тесном взаимодействии с развитием эпителия, идет генерация мезенхимальной структуры, заканчивается формирование нервных сплетений, что сопровождается появлением первых перистальтических движений кишки. Лимфатический аппарат формируется с 7-й до 24-й недели беременности. К 19-й неделе полностью сформирована мышечная оболочка желудка, а также подслизистая основа.

Процессы пролиферации и дифференцировки клеточного состава СОЖ и тонкой кишки в эмбриональный период и в дальнейшем, в зрелом организме, идут при участии генов *Cdx1-Cdx4* (Gamer L. W., Wright C. V. E., 1993; Hu Y. et al., 1993; James R. et al., 1994; Walters J. R. F. et al., 1997).

В результате в основном органо- и гистогенез желудка завершается к 5–6-му месяцу внутриутробной жизни плода. В последние месяцы и дни перед рождением эпителий интенсивно пролиферирует и дифференцируется, быстрее, чем остальные составляющие стенки органа, формируя при этом желудочные складки. Клетки желудочных желез приобретают способность вырабатывать ферменты и соляную кислоту еще во внутриутробном периоде, но активно функционировать они начинают только после рождения. В желудке у новорожденного может содержаться небольшое количество амниотической жидкости.

Дальнейшие изменения в структуре желудка и других отделов ЖКТ зависят от характера вскармливания ребенка, заканчиваясь в среднем к 6–12 мес после рождения. К этому периоду обнаруживается равномерное утолщение всех слоев желудка, а в собственной пластинке слизистой оболочки проис-

ходят окончательная структуризация и уплотнение стромальных и клеточных элементов.

У новорожденного емкость желудка 7–10 мл, и он не может выполнять функцию депо пищевых веществ. В течение первых трех недель объем желудка увеличивается до 30–35 мл, а к концу года — до 250–300 мл. В течение первых лет жизни форма и объем желудка, а также железы его слизистой оболочки интенсивно развиваются. Это связано прежде всего с переходом от молочного вскармливания к питанию смешанной пищей. Форма желудка к 1 году из округлой становится продолговатой, а затем, к 7–11 годам, принимает форму, характерную для взрослых. У новорожденных слизистая оболочка менее складчатая, чем у взрослых, железы развиты слабо, имеют широкий просвет и небольшое количество секреторных клеток.

Процессы старения в организме сопровождаются снижением мышечного тонуса желудка, уплощением рельефа слизистой оболочки.

Становление структурной организации желудка неразрывно с развитием функциональной активности органа. Следует отметить, что к моменту рождения ребенка секреторная и моторная функции желудка развиты не полностью. Продукция соляной кислоты (СК) в течение первых трех месяцев жизни составляет не более 50% среднего уровня взрослых людей, а полноценное кислотообразование формируется только к концу первых двух лет жизни человека, с переходом на разнообразное питание с включением в рацион твердой пищи. В период грудного вскармливания отмечается относительная нечувствительность кислотопродуцирующих клеток к гастрину, связанная, по-видимому, с меньшим количеством гастрин-рецепторов, чем у взрослых организмов (Takeuchi K. et al., 1986). В эксперименте сниженная реакция отмечается и на гистамин. Вместе с тем реакция париетальных клеток желудка на холинергическое воздействие практически не отличается от таковой во взрослом возрасте (Ackerman S.H., 1982).

Слизистые щечные клетки (источник пепсиногена у новорожденных и младенцев грудного периода) и главные клетки желудочных желез во время беременности и раннем послеродовом периоде дифференцированы не полностью, но секреция пепсиногена уже обнаруживается. После прекращения грудного вскармливания главные клетки дифференцированы окончательно, а уровни продукции пепсина и его химические характеристики не отличаются от таковых у взрослого организма (Katoaka M. et al., 1990), вместе с тем на уровень взрослых людей продукция пепсиногена выходит, так же как и кислотообразование, только к 2-летнему возрасту.

Внутренний фактор обнаруживается в слизистой оболочке желудка к 14 нед беременности. В дальнейшем его продукция резко увеличивается в послеродовом периоде, достигая уровня зрелых людей к 10-му дню жизни (Kelly E.J. et al., 1993). Желудочная липаза обнаруживается уже к 10-й неделе внутриутробного развития, а уровней, характерных для взрослого человека, достигает к 16 нед беременности (Menard D. et al., 1995).

Гастрин обнаруживается в слизистой оболочке ДПК к 11-й неделе беременности, а из слизистой антрального отдела желудка (низкие концентрации) начинает выделяться к 20-й неделе внутриутробной жизни (Larsson L.I. et

al., 1975). После рождения в крови новорожденных, как правило, обнаруживается гипергастринемия (Johnson L.R., 1984), которая может быть связана с несколькими причинами:

- ограниченная функциональная реакция на гастрин кислотообразующих клеток желудка из-за ограниченного количества гастрин-рецепторов или их функциональной несостоятельности;
- низкий уровень секреции СК, не способный адекватно ингибировать выработку гастринина;
- нечувствительности к соматостатину¹.

1.2. ОБЩАЯ АНАТОМИЯ И ТОПОГРАФИЯ

Желудок, ventriculus (греч. *gaster*) (рис. 1.3) — полый, объемный орган пищеварительной системы, расположен непосредственно за пищеводом, являясь его непосредственным продолжением. Желудок находится в верхней части брюшной полости (левая подреберная и эпигастральная области). Кардиальное отверстие желудка (начало желудка) (см. рис. 1.3) расположено довольно глубоко от передней стенки живота — спереди на уровне хряща VII левого ребра, на расстоянии 2,5–3 см от края грудины, а сзади соответствует XI грудному позвонку (рис. 1.4). Верхняя точка свода желудка проецируется на нижний край V ребра по *lin. mamillaris sin.* Обычно в положении больного стоя только небольшая дистальная часть желудка, пилорический отдел, заходит вправо от средней плоскости тела, располагаясь, при пустом желудке, напротив VIII правого реберного хряща и на уровне XII грудного или I поясничного позвонка (см. рис. 1.4). Большая кривизна желудка в заполненном состоянии органа проецируется в верхней части околопупочной зоны.

В наполненном состоянии желудок сверху соприкасается с нижней поверхностью левой доли печени и левым куполом диафрагмы. Передняя поверхность желудка прилежит к печени, диафрагме и передней брюшной стенке. Задняя часть органа соприкасается с селезенкой, поджелудочной железой, левой почкой и надпочечником, аортой и нижней поллой веной.

В целом натошак в сокращенном состоянии мускулатуры желудка, как правило, располагается более глубоко, а пространство перед ним занимает поперечно-ободочная кишка.

Размеры желудка довольно вариабельны, в том числе зависят не только от индивидуальных особенностей человека (рост, масса тела, возраст, пол), но и от количества принятой пищи. В среднем после еды длина желудка взрослого человека обычно составляет около 20–30 см, ширина 10–16 см, а его объем колеблется от 1 до 2 л у женщин и 2,5 л у мужчин среднего возраста. После обильной еды желудок может занимать пространство от диафрагмы до тазового края. Свободное заполнение полости желудка пищей в указанном объеме обеспечивается большой физиологической подвижностью органа, обеспечиваемой его свободной брыжейкой и растяжимостью.

¹ Антральная слизистая оболочка становится способной к адекватной реакции на соматостатин только перед окончанием грудного вскармливания (Jeffrey G.P. et al., 1994).

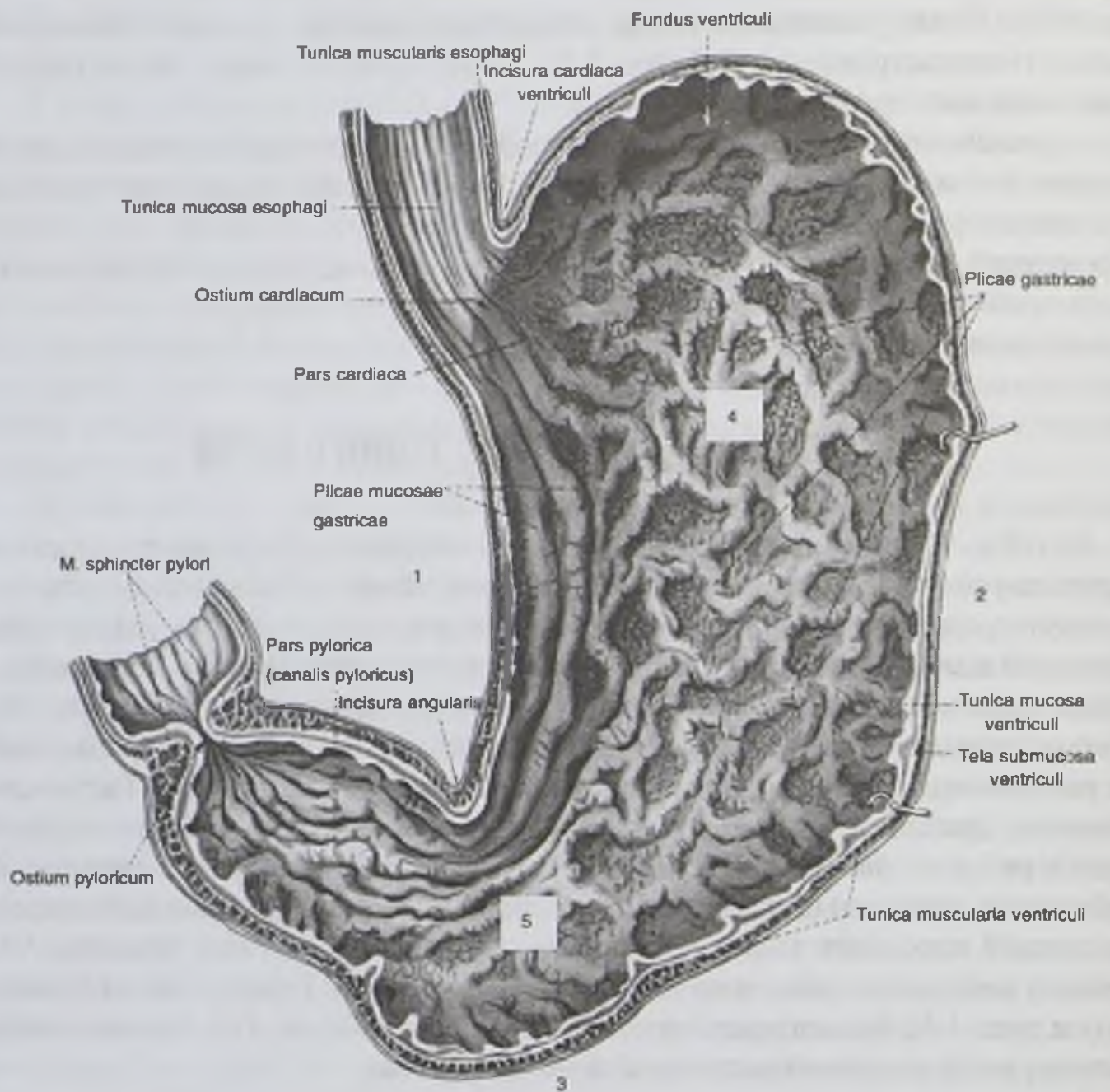


Рис. 1.3. Макроскопическое строение желудка (по Синельникову Р.Д., 1979): 1 — малая кривизна желудка; 2 — большая кривизна желудка; 3 — синус желудка; 4 — тело желудка; 5 — угол желудка

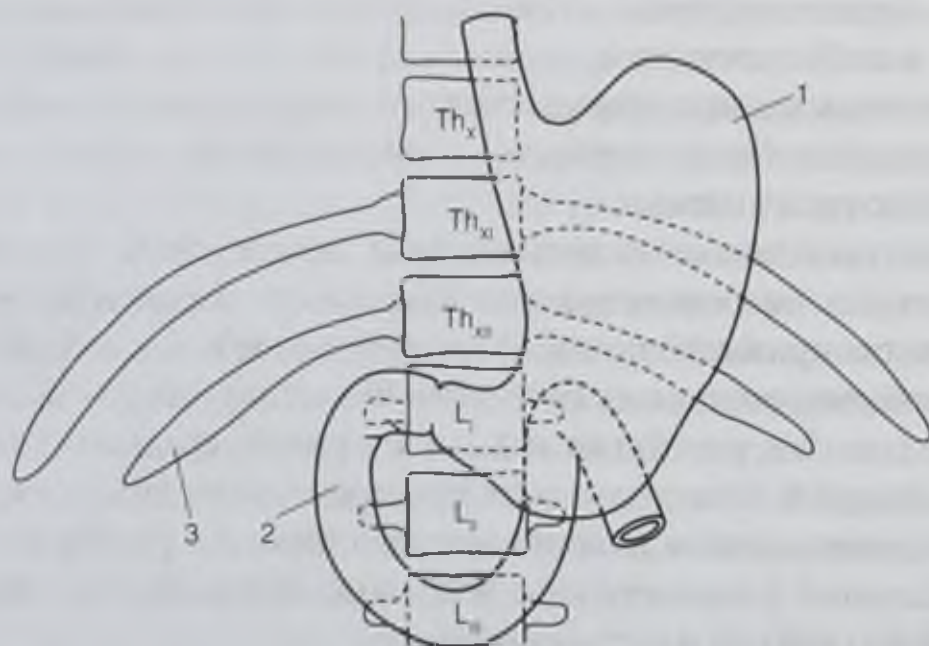


Рис. 1.4. Топография желудка (Лурия Р.А., 1941): 1 — желудок; 2 — двенадцатиперстная кишка; 3 — XII ребро

Масса органа также переменна — от 145 г у женщин среднего возраста до 160 г (мужчины указанной возрастной группы). На долю СОЖ приходится до 40% массы органа.

Следует заметить, что не только размеры, но и положение, а также форма желудка очень изменчивы. Строго говоря, по мнению Р.А. Лурия (1941), «желудок человека не имеет определенной и у всех одинаковой формы ... в учебниках анатомии описание желудка соответствует часто только тому, что находят на трупе, где этот живой и очень подвижный орган лишен своего тонуса и представляется в виде расслабленного мешка, горизонтально лежащего в левом подреберье». Действительно, положение и форма желудка у живого человека во многом зависят от:

- типа телосложения;
- половой принадлежности;
- фазы пищеварения;
- тонической и моторной активности органа;
- положения человека (стоя, сидя, лежа);
- состояния связочного аппарата желудка, фиксирующего орган;
- размеров и положения соседних с желудком органов;
- избыточности жировых отложений на животе;
- степени наполнения газами поперечно-ободочной кишки;
- интенсивности дыхания или голосообразования (колебания диафрагмы и брюшной стенки);
- психоэмоционального состояния человека.

Рентгенологически (рентгеноанатомия желудка) описывается много вариантов формы данного органа. Чаще всего указываются три вида формы желудка: в форме бычьего рога, крючка или чулка (рис. 1.5). Форма желудка в виде бычьего рога, при его одновременно высоком и поперечном положении, чаще наблюдается при брахиморфном телосложении человека, у детей и стариков, а также при резком повышении тонуса желудка. При этом самая низкая часть желудка находится на 4–5 см выше линии, соединяющей гребни подвздошных костей, — *linea iliaca*. У лиц долихоморфных пропорций, у женщин, при сниженном тонусе желудка или при его опущении желудок, как правило, расположен низко, косо, имеет форму чулка (удлиненного крючка). При мезоморфном (переходном) телосложении желудок принимает форму крючка (см. рис. 1.5). Формы желудка в виде бычьего рога или крючка регистрируются наиболее часто.

В межпищеварительный период желудок, как правило, тоничен, пуст и представляет собой мышечную трубку с очень небольшим просветом, расположенную практически вертикально в левой верхней части живота. После приема пищи, по мере заполнения полости желудка, форма последнего меняется, приобретая вышеописанные виды рога или крючка.

В желудке различают: переднюю и заднюю стенки (*paries anterior et posterior*), а также малую и большую кривизну (см. рис. 1.3). Малая кривизна (*curvatura ventriculi minor*) — вогнутый, обращенный вверх и вправо верхний край желудка, имеющий длину около 25 см. Большая кривизна (*curvatura ventriculi major*) — выпуклый, обращенный вниз и влево нижний край желудка, боль-

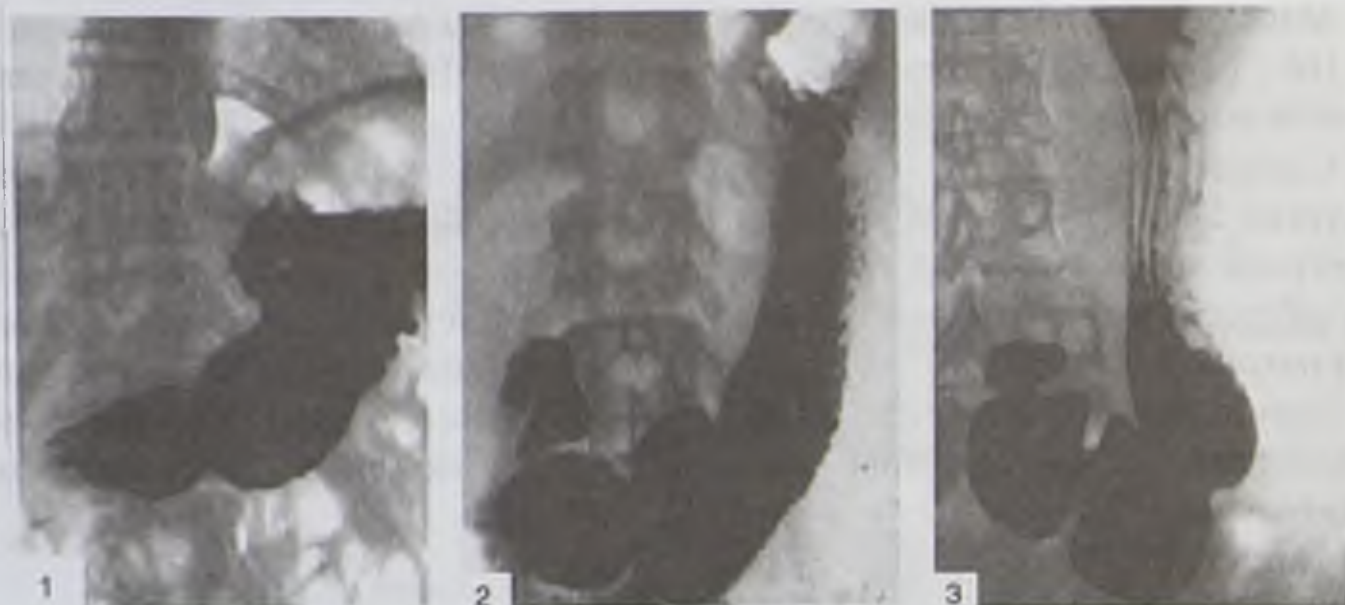


Рис. 1.5. Рентгеноанатомические формы желудка (по Дьяченко В.А., 1954): 1 — желудок в виде рога; 2 — желудок в виде крючка; 3 — желудок в виде чулка

ше малой кривизны по протяженности — 30–60 см. В области нижней части малой кривизны, ближе к выходному отделу органа, расположен так называемый угол желудка — *angulus ventriculi*, которому соответствует расположение функционального сфинктера желудка — *sphincter antri* (см. рис. 1.3).

Макроскопически (по Forsell) в желудке также выделяют несколько частей (рис. 1.6). Различают верхнюю, кардиальную часть желудка (*pars cardiaca*), ограниченную входным отверстием желудка (*ostium cardiacum*) и прилежащей к последнему соответствующей кардиальной области органа. Выше от кардиальной части расположен куполообразный свод (*fornix*) желудка, который на трупе занимает наиболее низкое место и поэтому носит также наименование «дна» желудка (*fundus*). У живого человека в данной области желудка находится воздух (газовый пузырь желудка), позволяющий осуществлять свободное перемешивание пищи в процессе пищеварения. В месте перехода пищевода на свод желудка располагается кардиальная вырезка — *incisura cardiaca* (см. рис. 1.3), которой со стороны внутренней поверхности желудка соответствует складка слизистой оболочки — складка Губарева. Данный угловой перегиб также имеет название угла Гиса, который чаще всего приходится на диафрагмальное отверстие. В возникновении угла Гиса большое значение придается косым мышечным волокнам, проходящим в пределах подслизистой основы стенки желудка. Кроме того, в образовании кардиальной вырезки, ее углублении, участвуют циркулярные мышечные волокна внутреннего мышечного слоя желудка, направляющиеся с малой кривизны в пределы подслизистой основы желудка. Сокращение указанных полукружных мышечных образований углубляет кардиальную вырезку, заостряет угол Гиса, способствует смыканию кардии, играет роль клапана, препятствующего регургитации содержимого желудка в пищевод.

Величина угла Гиса зависит от многих причин. Так, у женщин угол более острый, чем у мужчин. Более острый угол и у лиц астенического телосложения и в положении лежа. Тупой угол Гиса у антропологически широкогрудых субъектов.

Ниже кардиального отдела желудка располагается объемная часть органа — тело желудка (*corpus*), ограниченная сверху областью кардии, снизу — углом желудка. За телом желудка расположена самая нижняя зона органа — синус желудка (*sinus ventriculi*), переходящий в выходной, пилорический отдел желудка — привратник (*pylorus*) (рис. 1.6). Привратник, в свою очередь, разделяется на более широкую часть, пещеру, антральный отдел (*antrum pyloricum*), переходящий в собственно пилорический канал (*canalis pyloricus*), имеющий вид узкой трубки. Граница между пещерой и каналом представлена так называемой круговой бороздой, соответствующей пилорическому отверстию. Протяженность указанного перехода составляет до 1–2 см, а длина привратникового канала может достигать 5–6 см. Форма привратникового канала округлая. Пилорический канал заканчивается пилорическим отверстием (*ostium pyloricum*), просвет которого регулируется одноименным мышечным сфинктером. Привратниковый канал за пилорическим сфинктером непосредственно переходит в луковичный отдел верхней горизонтальной (*pars superior*) части ДПК, располагающийся справа от средней линии.

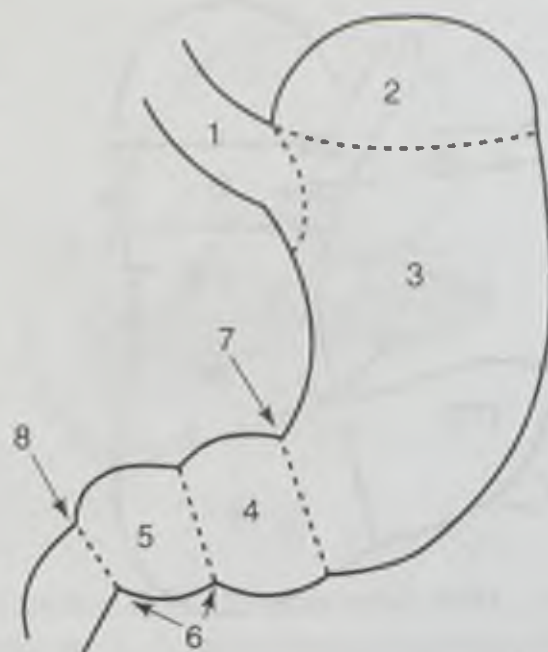


Рис. 1.6. Схема анатомического деления желудка (по Forssell J., 1938): 1 — кардиальная часть; 2 — дно (свод); 3 — тело; 4 — привратниковая пещера; 5 — канал привратника; 6 — привратниковая (пилорическая) часть; 7 — угловая вырезка; 8 — привратник

Привратник располагается к телу желудка под углом (угол желудка) ($68-80^\circ$).

Более вертикально расположенные отделы желудка (свод, тело и синус) выполняют главную, пищеварительную функцию и носят название — *saccus digestorius* (пищеварительный отдел). Данный, объединенный общей функцией отдел физиологи нередко называют **фундальным**, не путать с соответствующей частью желудка, которую лучше, для избежания путаницы в терминологии, именовать сводом. Пилорическая, каудальная часть, располагающаяся более горизонтально, выполняет в основном транспортную, ощелачивающую и эндокринную функции. Пилорический отдел имеет дополнительное наименование — *canalis egestorius* (двигательный отдел). Данные два отдела желудка имеют и существенные морфологические особенности, которые будут рассмотрены ниже.

В целом деление желудка на основные части достаточно условно. Оно несколько отличается при использовании схем в разных специальностях. Так, в рентгенологии принято деление желудка на части, представленные на рис. 1.7, а в онкологии применяется более простая схема (рис. 1.8).

Стенка желудка состоит из четырех слоев: серозной оболочки (*tunica serosa*) со связочным аппаратом, мышечного слоя (*tunica muscularis*), подслизистой основы (*tunica submucosa*) и слизистой оболочки (*tunica mucosa*) (см. рис. 1.9 на цветной вклейке).

158075

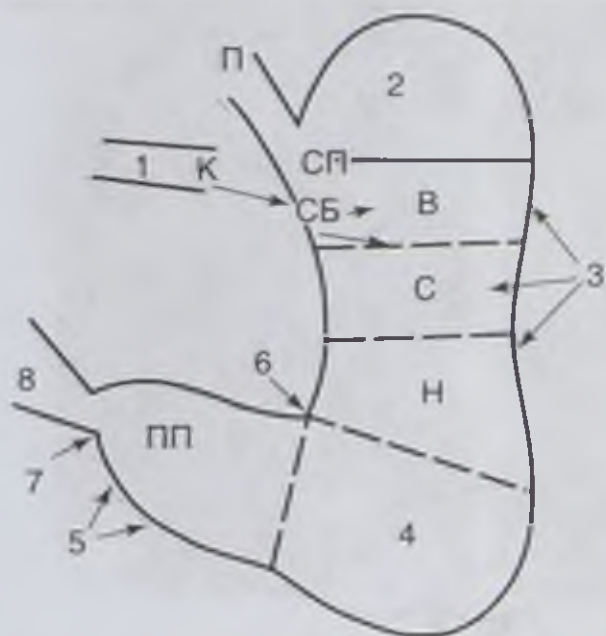


Рис. 1.7. Рентгенологическое деление желудка (по Дьяченко В.А., 1956): П — пищевод; К — кардия; 1 — кардиальный отдел (СП — супракардиальный, СБ — субкардиальный); 2 — свод; 3 — тело (В, С, Н — верхняя, средняя, нижняя трети); 4 — синус; 5 — антральный отдел (ПП — препилорический отдел); 6 — угол; 7 — привратник; 8 — луковица двенадцатиперстной кишки

Связочный аппарат желудка является непосредственным продолжением серозного покрова (рис. 1.10), покрывающего желудок и переходящего на соседние органы и диафрагму. Основной связкой желудка является диафрагмально-желудочная связка (*lig. phrenico-gastricum*), фиксирующая кардиальный отдел и свод органа к диафрагме. Указанная связка обеспечивает плотную фиксацию кардии, практически не давая ей сместиться. Печеночно-желудочная (*lig. hepato-gastricum*) и печеночно-дуоденальная (*lig. hepato-duodenale*) связки более свободно (в пределах до 7 см) фиксируют пилорический отдел желудка и луковичную часть ДПК к воротам печени, осуществляя эвакуаторную функцию привратника. Печеночно-желудочная и печеночно-дуоденальная связки, являясь дубликатами брюшины, составляют вместе так называемый малый сальник. На малой кривизне желудка оба листка малого

сальника расходятся, при этом один листок покрывает переднюю поверхность желудка, а другой — заднюю. В области большой кривизны желудка указанные листки вновь смыкаются и, спускаясь вниз впереди поперечно-ободочной кишки и петель тонкого кишечника, образуют переднюю пластинку большого сальника. Остальные связки желудка показаны на рис. 1.10.

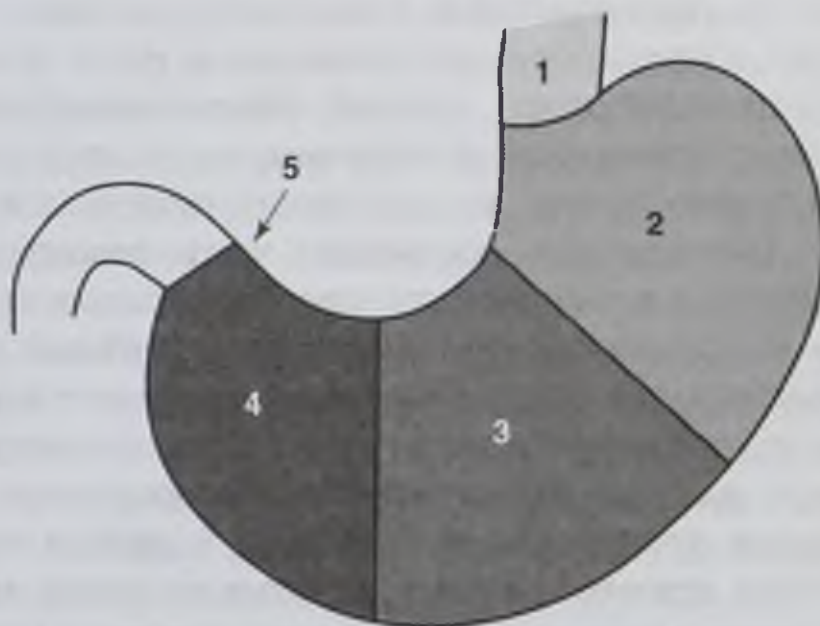


Рис. 1.8. Анатомическое деление областей желудка в соответствии с Международной классификацией болезней в онкологии ICD-O (1990): 1 — кардиальный отдел (C16.0); 2 — дно (C16.1); 3 — тело (C16.2); 4 — антральный отдел (C16.3), пилорический отдел (C16.4); 5 — привратник

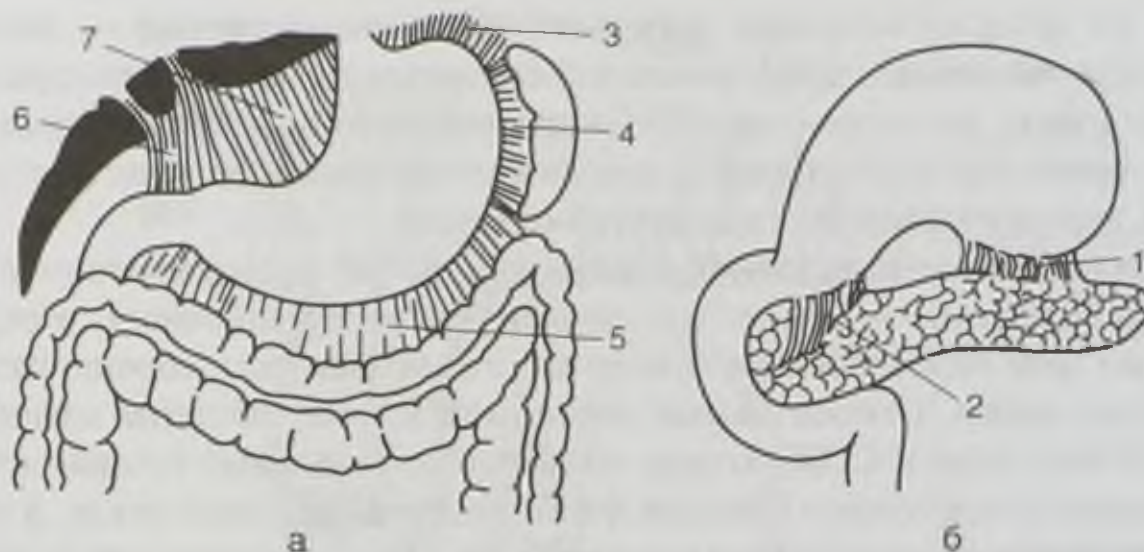


Рис. 1.10. Связки желудка (по Войленко В.Н., Мелеян А.И., Омельченко В.М., 1965): а — передняя поверхность; б — задняя поверхность; 1 — желудочно-поджелудочная связка; 2 — привратнико-поджелудочная связка; 3 — желудочно-диафрагмальная связка; 4 — желудочно-селезеночная связка; 5 — желудочно-ободочная связка; 6 — печеночно-двенадцатиперстная связка; 7 — печеночно-желудочная связка

1.3. СОСУДИСТАЯ СИСТЕМА ЖЕЛУДКА

1.3.1. Кровоснабжение желудка

Артериальное кровоснабжение желудка (см. рис. 1.11 на цветной вклейке) осуществляется из трех основных артерий, связанных напрямую или опосредованно с чревным стволом (*truncus celiacus*), берущим начало от брюшной части аорты, непосредственно в области ее диафрагмального отверстия. В первую очередь это отходящая непосредственно от чревного ствола *a. gastrica sinistra*, идущая к малой кривизне желудка и отдающая мелкие веточки к передней и задней стенкам желудка.

Во-вторых, это ветви *a. hepatica communis* — *a. gastrica dextra*, также снабжающая кровью область малой кривизны желудка (анастомозирует с *a. gastrica sinistra*, образуя артериальную дугу малой кривизны) и *a. gastroepiploica dextra* из *a. gastroduodenalis*. *A. gastroepiploica dextra* снабжает кровью область большой кривизны желудка и часть большого сальника.

Третьим сосудом, ответственным за кровоснабжение желудка, является селезеночная артерия (*a. lienalis*), осуществляющая его питание за счет ветвей: *a. gastroepiploica sinistra*, идущей к большой кривизне, и многочисленных (3–7) коротких желудочных артерий (*aa. gastricae breves*), проходящих в толще желудочно-селезеночной связки. Короткие желудочные артерии, анастомозируя с основными артериальными сосудами желудка, играют важную роль дублеров последних.

Таким образом, в области большой кривизны желудка, так же как и в области малой, имеет место артериальная дуга, образующаяся при анастомозировании правой и левой желудочно-сальниковых артерий. Все вместе указанные четыре артерии образуют круг или так называемый венец, а обра-

зующие их артерии получили дополнительное наименование — венечные: *aa. coronaria ventriculi*. Наличие кольцевой системы кровоснабжения прослеживается не только на макро-, но и на микрососудистом уровне. Артерии, отдавая ветви к серозному, мышечному и подслизистому слоям, делятся и анастомозируют с аналогичными ветвями другой стороны.

Кровоснабжение желудочной стенки построено в соответствии с тремя главными ее слоями — слизистым, подслизистым и мышечным, и осуществляется по трем параллельным, относительно автономным, хорошо развитым сосудистым сетям. Относительная автономия кровоснабжения мышечного, подслизистого слоя и СОЖ создает наиболее оптимальные условия для кровоснабжения каждого слоя в разные фазы пищеварительного цикла, в частности позволяет не обкрадывать мышечный слой в фазу секреторной активности слизистой. Известно, что уровень кровоснабжения СОЖ составляет от 70 до 80% всего объема кровоснабжения желудка, независимо от фазы секреции (Delaney J.P., Grim E., 1965; Cheung L.Y., 1980).

Схематично микрососудистая сеть стенки желудка построена по классическому типу микрогемодиализаторной системы спланхического кровообращения (см. рис. 1.12 на цветной вклейке) (Guth P.H., Leung F.W., 1987). Выделяют приносящее звено резистивных сосудов, которое анатомически представлено мелкими артериями, артериолами и метартериолами. Данные сосуды имеют хорошо выраженную мышечную оболочку с высокой плотностью адренергической иннервации. Резистивные сосуды обеспечивают адекватное кровоснабжение соответствующих тканей органов, внутриорганный распределение кровотока, регулируют капиллярное кровообращение за счет поддержания гидростатического давления в капиллярах. Кроме того, резистивные сосуды участвуют в межорганный распределении кровотока через создание сосудистого сопротивления последнему, формируют общее периферическое сопротивление сосудов. На звене резистивных сосудов реализуется миогенная и метаболическая регуляция микроциркуляции.

Вначале артериолы образуют в серозном и мышечных слоях желудка обменную капиллярную сеть, переходящую в собирательные вены. Далее венозная кровь оттекает в магистральные вены. Подобным образом построена и сосудистая сеть под СОЖ. Артериолы, вступая в собственный слой СОЖ, также образуют вначале горизонтальную сеть, расположенную параллельно собственной мышечной пластинке слизистой, от которой перпендикулярно отходят восходящие прекапилляры. Восходящие микрососуды поднимаются до базальной мембраны покровно-ямочного эпителиального слоя, где образуют капиллярные сети, плотно окружающие желудочные железы. Характерно, что данные восходящие прекапилляры получают бикарбонат, секретированный через базолатеральную поверхность активных париетальных клеток, и несут его к поверхностному эпителию. Данный феномен носит название щелочного потока, который играет значительную роль в поддержании барьерной функции эпителия, противодействуя обратной диффузии ионов водорода (рис. 1.13).

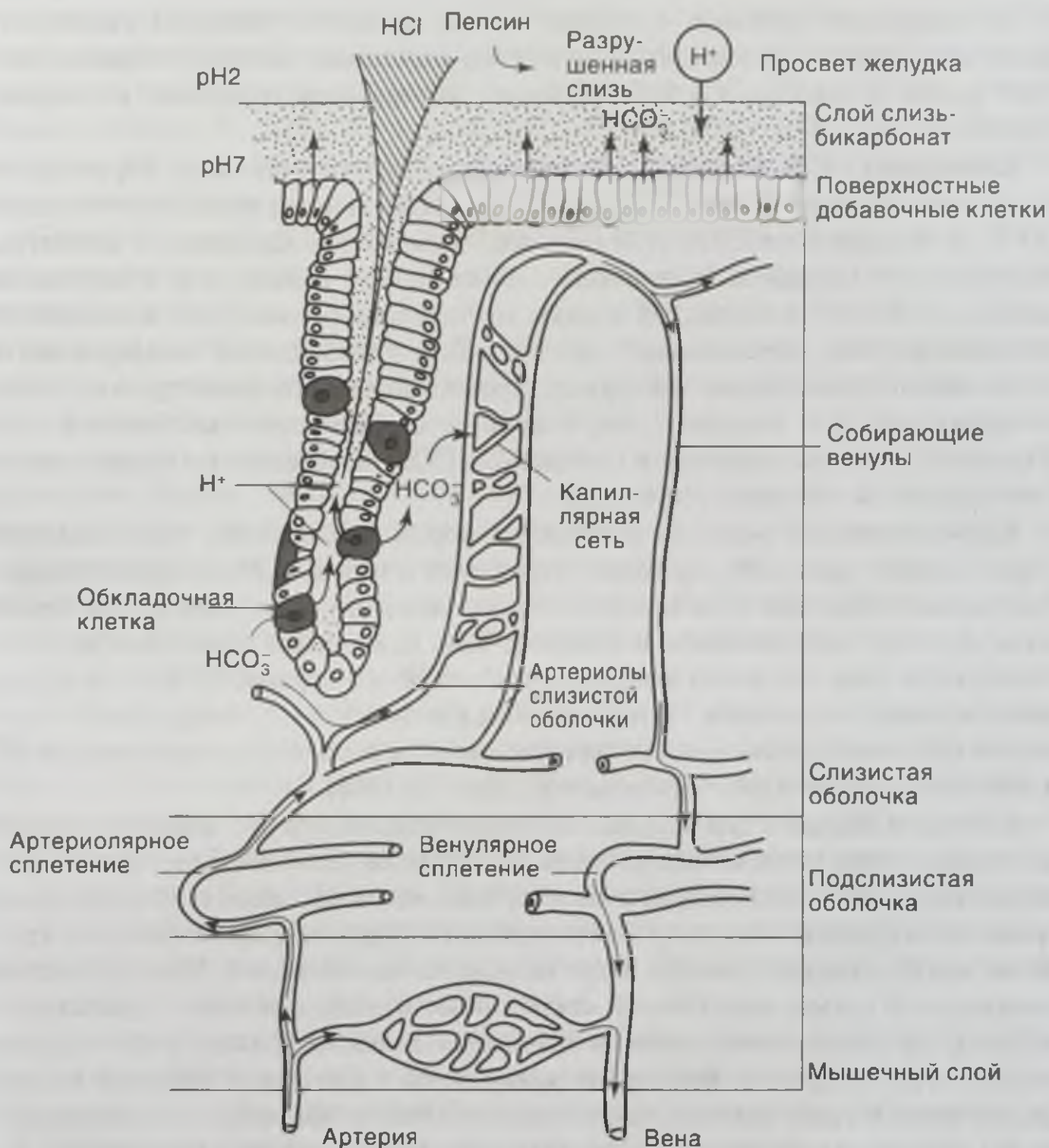


Рис. 1.13. Слизистый защитный барьер желудка. Поступление бикарбоната в капиллярную сеть желудка — «щелочной поток» (по Henderson J.M., 1999)

Прекапилляры интересны тем, что выполняют в физиологическом смысле роль прекапиллярных сфинктеров, непосредственно регулирующих капиллярное кровообращение. Прекапиллярные сфинктеры существуют больше как физиологическое, чем анатомическое образование, так как скопления мышечных клеток, утолщений мышечной оболочки сосудов обнаруживаются очень редко. Функционирующие главным образом под влиянием местных метаболических процессов, во вторую очередь под нервным контролем, прекапиллярные сфинктеры своей активностью определяют число перфузируемых капилляров, а следовательно, и общую площадь обменной поверхности. Вне пищеварительной нагрузки функционирует только треть капилляров.

По последним данным, в обмене между кровью и тканями участвуют, кроме капилляров, являющихся основным обменным звеном микрососудистого русла, и вены, а в артериолах осуществляется транспорт кислорода (Поленов С.А., 1999).

Капилляры СОЖ относятся к окончатому (фенестры) типу. Характерно, что на уровне париетальных клеток и эпителиоцитов поверхностного эпителия СОЖ капилляры располагаются непосредственно под клетками, а фенестры микрососудов обращены к клеткам. Общее число, размер пор и плотность капиллярной сети в слизистой кишки значительно больше, чем в скелетной мускулатуре, что обеспечивает значительное преобладание коэффициента капиллярной фильтрации в желудке. Кроме капилляров фенестрового типа, обнаруживаются и микрососуды, имеющие ограниченное количество пор. В целом количество фенестр в капиллярах СОЖ возрастает по направлению к поверхностно-ямочному эпителию.

Кровоснабжение желудка отличается неравномерностью, так, основной объем крови, около 80%, проходит через тело и только 20% — через пилорический его отдел, при этом через слизистую оболочку протекает до 75% крови всего объема, поступающего к желудку. Так, если мышечная ткань желудка в базальную фазу секреции желудка получает $10-15 \text{ мл/мин}^{-1}/100 \text{ г}^{-1}$, а в фазу максимальной гиперемии — от 50 до 80 $\text{мл/мин}^{-1}/100 \text{ г}^{-1}$, то кровоток в слизистой оболочке составляет, соответственно в фазе покоя и гиперемии, 50–80 и 300–400 $\text{мл/мин}^{-1}/100 \text{ г}^{-1}$ (Фолков Б., Нил Э., 1976).

В области кардии и дна желудка сосуды артериального русла шире и отходят под тупым углом (отхождение сосудов под прямым углом наиболее характерно для органов, закладывающихся в виде трубки), чем в дистальной области малой кривизны и привратника, где угол отхождения сосудов острый. На большой кривизне желудка сосудистая сеть более выражена, чем на малой. Наряду с густой капиллярной сетью, оплетающей секреторные отделы слизистой, существуют области, где сосудистые сплетения значительно менее выражены, чем в других отделах. Так, например, количество капилляров в слизистой оболочке кардиальной зоны в 2 раза меньше, чем в слизистой тела и дна желудка, одновременно в 1,5 раза меньше емкость микрососудов области кардии (Россолько Г.Н., Пузырев А.А., 2001). Имеются данные, что наиболее обедненная сосудистая сеть, с меньшим числом интрамуральных анастомозов, обнаруживается в пилорической области желудка, части малой кривизны и области луковицы ДПК (Дорофеев Г.И. и др., 1977; Попович Ф.А., 1980; Cunningham W.L. et al., 1961; Meszaros W.T., Schorsch H., 1964). Ф.А. Попович (1980), исследуя капиллярную сеть желудка, приходит к выводу, что для пилорического отдела, по сравнению с другими отделами органа, характерна минимальная концентрация капилляров на единицу площади в мышечной и слизистой оболочках, а также наименьшие диаметры микрососудов, и в целом капиллярная сеть антрального отдела слизистой оболочки менее регулярная. Приведенные сведения об особенностях кровоснабжения желудка согласуются с данными, полученными ранее Л.И. Карповой (1952), В.Я. Липетченко (1965), А.Э. Клячко (1967), которыми была показана связь строения сосудистой системы малой кривизны желудка, пилородуоденальной зоны с их функциональной активностью. Так называемое

узкопольное строение сосудов указанной зоны, по сравнению с широкопольными сосудами дна и тела желудка, обеспечивает более интенсивные обменные процессы, необходимые для наибольшей функциональной нагрузки данного отдела желудка и ДПК. Восстановление же нарушенного кровообращения в этих зонах, т.е. зонах сосудов малого диаметра, протекает значительно дольше, чем в зонах широкопольных сосудов.

Собирательный отдел микроциркуляторного русла кишки выполняет, кроме главной, емкостной, функции, еще и функцию резистивных сосудов, контролируя величину капиллярного гидростатического давления, транскапиллярный обмен жидкости. Венозный отдел системы кровообращения является главным резервуаром крови. Структурно собирательный отдел сосудистой системы желудка представлен посткапиллярными венулами, извитые ветви которых собираются в подэпителиальном слое в сети характерной звездчатой формы. Микрососуды окружены слоем рыхлой соединительной ткани, изолирующей сосуды от клеток эпителия. Далее собирательные венулы сливаются в более крупные венозные коллекторные сосуды, которые напрямую выносят венозную кровь в подслизистый слой, где образуются венозные сплетения, дающие начало более крупным венам, имеющим клапаны.

Среди подслизистых венозных сплетений следует особо выделить густое венозное сплетение, располагающееся на уровне пищеводно-желудочного перехода. Сосуды данного сплетения анастомозируют с парной и полунепарной венами, бронхиальными венами, венами малой кривизны желудка, диафрагмы, малого сальника и забрюшинного пространства (Голчо Г.А., 1983). Указанные портокавальные анастомозы начинают активно функционировать при синдроме портальной гипертензии. Давление в системе воротной вены (в норме 12–15 см вод.ст.) является существенным фактором, влияющим на состояние кровообращения в желудке. Наличие истинных артериовенозных анастомозов в желудке остается под вопросом (Поленов С.А., 1999).

Для венозного подслизистого сплетения области пилорического сфинктера желудка характерно наличие в области слияний вен своеобразных расширений овальной и трапециевидной формы, обладающих достаточной емкостью.

Минуя подслизистую основу, венозные сосуды, сливаясь с венами, несущими кровь от мышечного и серозного слоев, формируются в основные, соименные артериям, вены желудка, которые вместе с *v. prepylorica* несут кровь от желудка в систему *v. portae*, собирающую кровь от всех, за исключением печени, непарных органов брюшной полости (Синельников Р.Д., 1981; Gannon B. et al., 1984).

В целом кровеносная система желудка тесно связана с системами кровоснабжения соседних органов пищеварения, в первую очередь ДПК, поджелудочной железы и печени.

1.3.2. Система лимфатических сосудов желудка

Отток лимфы от стенки желудка строится по традиционному плану, характерному для всей лимфатической системы органов пищеварения, и происходит по лимфатическим капиллярам, отводящим лимфу от подэпителиального

пространства слизистой оболочки, подслизистого слоя, мышечной и серозной оболочек желудка. Лимфатические капилляры желудка, начинаясь синусами (слепыми выпячиваниями), располагаются глубже кровеносных собирательных микрососудов, — над мышечной пластинкой слизистой, и только при выраженных атрофических процессах лимфатические капилляры достигают поверхностных отделов СОЖ. Это объясняет более частое метастазирование раннего рака на фоне атрофии СОЖ (Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А., 1998).

Лимфатические капилляры образуют узкопетлистые сети вокруг желудочных желез и широкопетлистую лимфатическую сеть в подслизистом слое желудка. Особенно богатая лимфатическая сеть обнаружена в пилорическом отделе желудка (50–100 лимфатических синусов) и, в частности, в области пилорического сфинктера (Балашов В.Н., 1975).

От лимфатической сети подслизистого слоя желудка отходят лимфатические сосуды, прободающие мышечный слой стенки желудка и собирающие лимфу от межмышечных и подсерозных лимфатических сплетений. Далее формируются отводящие лимфатические сосуды желудка, которые, следуя по ходу кровеносных сосудов, несут лимфу в соответствующие регионарные лимфатические узлы:

- от входа в желудок, малой кривизны и верхней трети привратника — в левые желудочные лимфатические узлы (*n. l. gastrici sinistri*);
- по ходу левой желудочной артерии — в чревные лимфатические узлы (*n. l. celiaci*);
- от дна желудка — в панкреато-селезеночные узлы (*n. l. pancreaticolienales*) и далее к чревным лимфатическим узлам;
- от правых желудочных лимфатических узлов (*n. l. gastrici dextri*) и правых желудочно-сальниковых узлов (*n. l. gastroepiploici dextri*), от большой кривизны желудка и области привратниковых лимфатических узлов (*n. l. pylorici, prepylorici*) — к чревным лимфатическим узлам.

Затем лимфоотток направляется в отдаленные лимфатические узлы.

Следует отметить, что между лимфатической системой пилорического отдела желудка и проксимальным отделом ДПК имеются выраженные лимфатические связи (Сотников А.А., 1994).

В собственном слое слизистой оболочки содержатся гладкомышечные пучки, исходящие из ее мышечной пластинки. Эти пучки идут вдоль лимфатических протоков и своими сокращениями способствуют продвижению лимфы. Характерной особенностью лимфатических сосудов подслизистого слоя является наличие многочисленных клапанов, за счет которых облегчается лимфатический дренаж. На рис. 1.14 на цветной вклейке показаны основные группы лимфатических узлов гастродуоденальной зоны.

1.3.3. Регуляция желудочного кровотока

Желудочный кровоток в фазу базальной секреции составляет 20–40 мл/мин/100 г⁻¹ и в фазу максимальной гиперемии достигает 150 мл/мин⁻¹/100 г⁻¹ (Ивашкин В.Т., 1981).

На состояние кровообращения желудка, как и в целом на кровообращение органов пищеварения, влияет большое количество факторов (Поленов С.А., 1999):

- механическое (травма, сдавление органа), термическое и химическое воздействие принятой пищей;
- воздействие фармакологических агентов;
- гемодинамическое воздействие (системная гипо-, гипертензия);
- неврогенное воздействие (вегетативные, энтеральные и афферентные нервы);
- гуморальное воздействие через кровоток продуктов метаболизма, гастроинтестинальных гормонов и прочих веществ;
- паракринное воздействие;
- миогенное воздействие через работу мускулатуры желудка.

Общим для всех веществ, увеличивающих микроциркуляцию, является увеличение потребления кислорода и коэффициента капиллярной фильтрации. Исключением являются α -блокаторы и холинергические агонисты, резко увеличивающие капиллярную фильтрацию, но не влияющие на кровоток. Многие вещества влияют на кровоток не по прямому действию на сосуды, а опосредованно, через активацию других регуляторных систем. Так, никотин приводит к увеличению желудочного кровотока через активацию бета-адренорецепторов (Поленов С.А., 1999).

Регуляция желудочного кровотока, как и всего спланхического кровообращения, осуществляется как местными регуляторными (ауторегуляторными) механизмами, так и внешними воздействиями.

Местные регуляторные механизмы обеспечивают базисную, текущую регуляцию кровотока в желудке. Особенностью данного механизма регуляции является его саморегуляторная основа (ауторегуляция кровотока), смысл которой заключается в способности поддерживать органной кровоток и функции органа (метаболические потребности) на оптимальном уровне при колебаниях системного артериального давления (АД), объема циркулирующей крови, уровня катехоламинов, давления в желудке и прочих физиологических и патологических факторов, вне зависимости от центральных нервных и гормональных влияний. Весь механизм саморегуляции кровотока во многом остается неясным, но отдельные его стороны достаточно хорошо изучены. Так, известно, что наиболее выраженной способностью к поддержанию оптимального кровотока отличается сосудистая система СОЖ и кишечника в условиях функциональной нагрузки, активного метаболизма, гипоксии, ишемизации (Granger D.N., Perry M.A. et al., 1983).

Механизмов саморегуляции много, однако главными и наиболее изученными являются миогенный и метаболический, кроме того, различают местные нервный, гормональный и паракринный механизмы.

Миогенный механизм ауторегуляции основан на способности гладких мышц сосудов, артериол отвечать сокращением на растяжение и направлен главным образом на поддержание постоянства капиллярного гидростатического давления и транскапиллярного обмена. Гладкие сосудистые мышцы постоянно находятся в состоянии некоторой степени тонического напря-

жения, базального тонуса, не зависящего от нервных и других влияний, составляющего основу периферического сосудистого сопротивления. При снижении АД гладкие мышцы сосудов отвечают расслаблением, происходит уменьшение сосудистого сопротивления и, как результат, — поддержание кровотока в органе при меньших величинах перфузионного давления (Shepherd A.P., Riedel G.L., 1982).

Метаболическая регуляция основана на усилении кровотока под действием продуктов метаболизма, накапливающихся при жизнедеятельности тканей, а также при гипоксемии, гиперкапнии, снижении кровотока, усиленной функциональной нагрузке тканей. Метаболиты обладают вазодилататорным действием и вызывают расслабление гладких мышц сосудов, прекапиллярных сфинктеров, увеличивают количество функционирующих капилляров, что приводит к снижению сосудистого сопротивления, увеличению скорости кровотока, увеличению общей площади обменной поверхности капилляров и, в конечном итоге, ускоренной доставке кислорода к работающим структурам органа. Среди наиболее активных метаболитов, влияющих на активность кровотока, надо отметить ионы водорода, калия, двуокись углерода, молочную кислоту, аденозиновые соединения, простагландины, а также уровень напряжения кислорода в тканях (Jacobsen E.D., Pawlik W.W., 1994).

Местная нервная саморегуляция кровотока в органах ЖКТ осуществляется с участием энтеральных нейронов, через нейротрансмиттеры, обладающие вазодилататорным эффектом [серотонин, аденозинтрифосфорная кислота (АТФ), вазоактивный интестинальный полипептид (VIP), нейротензин, субстанция P, энкефалины, NO]. Вазоактивная реакция может возникнуть в результате активации местной рефлекторной дуги, в которую вовлекаются нейротрансмиттеры. К указанному механизму близок путь реализации системы саморегуляции кровотока через гастроинтестинальные гормоны, обладающие вазоактивным действием без системного эффекта на центральную гемодинамику. К ним относятся гастрин, соматостатин, VIP, глюкагон, секретин, холецистокинин. Безусловно, в регуляции кровотока действие разных гормонов в разных отделах пищеварительного тракта имеет тот или иной приоритет. Так, для желудка в поддержании интенсивного кровотока в фазу функциональной активности большую роль играет гастрин, а в уменьшении — соматостатин.

Паракринная регуляция кровотока осуществляется с помощью таких биологически активных веществ, как гистамин, брадикинин, серотонин, простагландины I_2 , E_1 , A_1 , A_2 , F_2 и B_2 , причем два последних оказывают вазоконстрикторное действие. Хорошо изучено действие и участие в стимуляции кровотока в органах ЖКТ на прием пищи таких веществ, как серотонин, гистамин (Chou C.C., 1983) и простагландины (Gallavan Jr.R. H., Chou C.C. et al., 1980; Proctor K.G., 1985). Гистамин и брадикинин, усиливая локальный кровоток в органе, одновременно увеличивают и сосудистую проницаемость, при этом гистамин является важным стимулятором желудочной секреции, действуя через H_2 - и H_1 -гистаминовые рецепторы.

Внешние нейрогуморальные факторы играют важную роль в поддержании нормального уровня кровоснабжения органов ЖКТ (Rowell L. B. Johnson J. M., 1984).

Стимулирующее действие блуждающих нервов на интенсивность кровотока в желудке происходит в основном за счет метаболических механизмов, а прямое действие слабое. Ранее считалось, что вещества, стимулирующие желудочную секрецию, одновременно вызывают и увеличение перфузии слизистой (Jacobson E.D. et al., 1966). Однако более поздними исследованиями такая зависимость не обнаружена. Оказалось, что при адекватной перфузии слизистой оболочки секреция HCl изменяется независимо от потока крови (Perry M.A. et al., 1983).

Принято считать, что нервная регуляция сосудистого тонуса осуществляется симпатическими нервами (Furness J.V., 1971; Furness J.V., Costa M., 1980), причем вазоконстрикторные волокна постоянно активны, что и поддерживает сосудистый тонус как в покое, так и в фазу функциональной активности органов ЖКТ. Активизация симпатической импульсации ведет к сокращению резистивных сосудов и временному уменьшению кровотока с мобилизацией венозной крови в системный кровоток (Reed J.D. et al., 1971; Yano S. et al., 1983). Причем в состоянии стресса мобилизация крови проходит даже после пищевой нагрузки, иногда вплоть до ишемии тканей и нарушения процесса пищеварения. Стресс также способствует нарушению кровотока и накоплению в крови таких гормонов, как ангиотензин II, катехоламины, которые усугубляют вазоконстрикторный эффект симпатического воздействия (Rocha E. et al., 1969; Kvietys P.R., Granger D.N., 1982). Вместе с тем известно, что небольшие уровни норадреналина вызывают лишь кратковременную вазоконстрикцию с последующим саморегуляторным восстановлением кровотока (Jansson G. et al., 1966; Ross G., 1971). В принципе любая ситуация, приводящая к нарушению равновесия между спросом и предложением кислорода в ткани органа, приводит к поступлению в кровь продуктов метаболизма и, как следствие, к вазодилататорному эффекту. Причем быстрее всего кровоток восстанавливается в слизистой, чем в мышечной оболочке.

Важным вопросом, касающимся состояния кровотока в органах ЖКТ и его регуляции, является взаимосвязь с приемом пищи. Ранее считалось, что процесс пищеварения сопровождается сильным и длительным повышением частоты сердечных сокращений, АД, сердечного выброса. В настоящее время показано, что это не совсем так, а сердечно-сосудистая система участвует в пищеварении достаточно экономно (Поленов С.А., 1999). Только в самом начале, в цефалическую фазу, происходит рост АД, увеличивается число сердечных сокращений, а также минутный объем крови при одновременном сохранении неизменным, иногда незначительно увеличенным или даже сниженным гастроинтестинальным кровотоком (Vatner S.F. et al., 1970). В среднем, по экспериментальным данным, после приема пищи желудочный кровоток достигает максимума к 30–90 мин (Bond J.H. et al., 1979). Обнаружено, что кровоток усиливают не только продукты гидролиза пищевого субстрата, но также желчные кислоты, изменение осмотического давления, pH, $p\text{CO}_2$ крови и многие другие факторы (Chou C.C., Kvietys P.R. et al., 1978; Kvietys P.R. et al., 1980; 1981). В частности, кровоток в слизистой желудка чутко реагирует на уровень $p\text{CO}_2$ крови, соответственно возрастая при повышении и снижаясь при уменьшении $p\text{CO}_2$. Гиперемия СОЖ вызывается, кроме гистамина

(за счет стимуляции H_1 - и H_2 -рецепторов, находящихся в субмукозных артериях тела и антральной части желудка), глюкагоном, 2-дезоксиглюкозой, бетанехолом^м, папаверином, эпинефрином (адреналином^а), стимуляторами β -адренорецепторов, ингибиторами α -адренорецепторов, гидрокортизоном, а уменьшение кровотока вызывают атропин, норэпинефрин (норадреналин^а), стимуляторы α -адренорецепторов, блокаторы α -адренорецепторов, вазопрессин, блокаторы H_1 - и H_2 -рецепторов (Ивашкин В.Т., 1981).

Говоря о системе микроциркуляции, невозможно обойти вниманием такой важный вопрос, как функционирование эндотелиальных клеток, не ограничивающееся осуществлением собственно циркуляторного процесса и обмена между тканями и кровью. Эндотелиальные клетки выполняют барьерные функции, участвуют в метаболизме внеклеточного вещества, осуществляют селективные транспортные функции, синтезируют разнообразные биологически активные вещества, в том числе цитокины, регулируют процессы свертывания крови и агрегации тромбоцитов, поддерживают тонус сосудов и участвуют в воспалительной реакции. Следует отдельно отметить участие эндотелия в воспалительных реакциях, как острого, так и хронического воспаления. В первую очередь это вазодилататорная реакция и повышение проницаемости сосудов, а также прилипание, трансмиграция и активация лейкоцитов, ангиогенез и фиброплазия (Насонов Е.Л., 1999). В частности, мощным вазодилататором, усиливающим кровоток, является оксид азота (NO) (Palmer R.M. J. et al., 1987; Ignarro L.J. et al., 1987; Pique J.M. et al., 1989; Fan W.Q., Smolich J. et al., 1996), который принимает важное участие и в системе саморегуляции кровотока в ЖКТ (Macedo M.P., Lutt W.W., 1996). Кроме оксида азота, вазодилатирующее воздействие на сосуды ЖКТ оказывают такие субстанции, как кишечные эндотоксины, цитокины, простагландин I_2 , оксид азота, глюкагон, секретин, эстрогены и панкреатический полипептид (Oberti F., 1993; Groszmann R.J., 1994; Pak J.-M., Lee S.S., 1994; Blum U. et al., 1995).

1.4. СТРУКТУРА И ФУНКЦИЯ ИННЕРВАЦИИ ЖЕЛУДКА

Нервная система желудка построена по общему плану иннервации ЖКТ, являясь составной частью тех 100 млн нейронов, которые руководят процессом пищеварения у человека (Furness J.V., Costa M., 1987). Желудок (рис. 1.15) иннервируется симпатическими и парасимпатическими нейронами, включающими автономную нервную систему, расположенную в стенке органа (Goyal R.K., Crist J.R., 1989). Тела симпатических нейронов, ответственных за иннервацию желудка, локализуются в боковых рогах грудных сегментов (T_5-T_9) спинного мозга. Аксоны симпатических нейронов, преганглионарные волокна, выходя из спинного мозга, поступают по *rami communicantes albi* в симпатический ствол и далее без перерыва в составе *nn. splanchnici majores* — до промежуточных узлов, образующих солнечное сплетение. Постганглионарные волокна следуют параллельно печеночной, селезеночной и левой желудочной артериям к желудку, где формируют периваскулярные внутренние автономные сплетения.

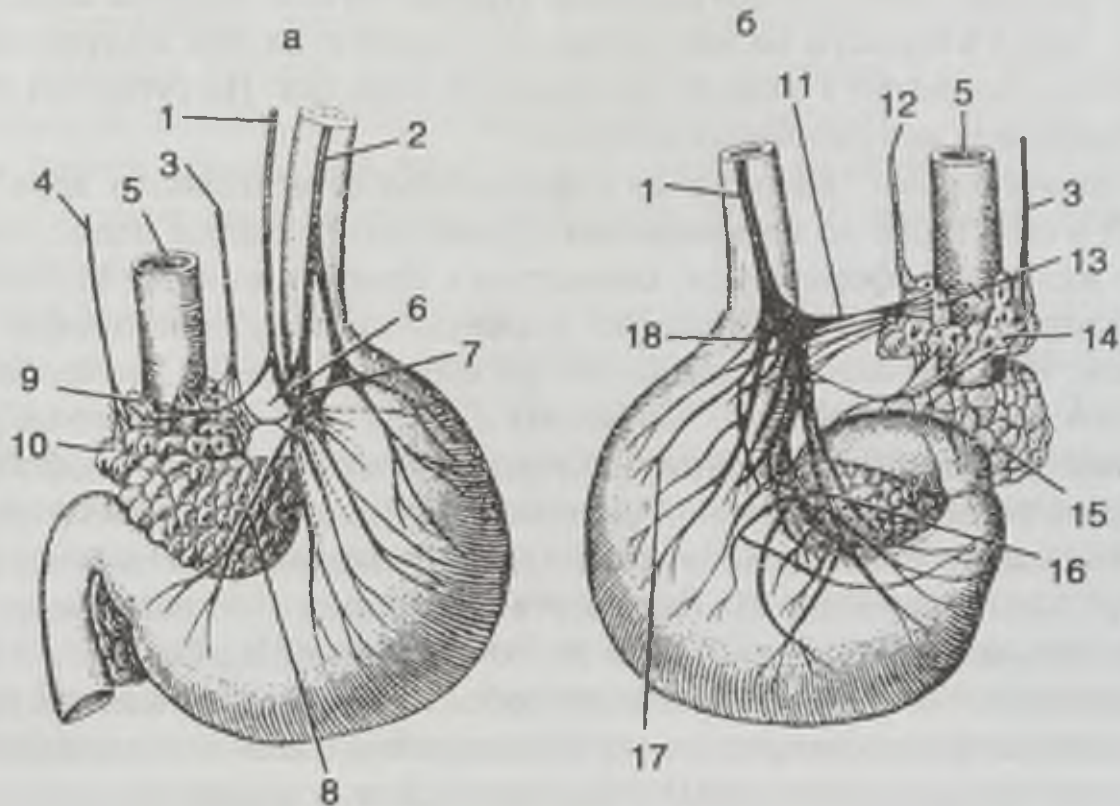


Рис. 1.15. Иннервация желудка (по Полтыреву С.С. и Курцину И.Т., 1980). Схема иннервации желудка спереди (а) и сзади (б): 1 — правый вагус; 2 — левый вагус; 3 — левый чревной нерв; 4 — правый чревной нерв; 5 — аорта; 6 — ветвь левого вагуса к печени; 7 — ветвь правого вагуса к задней стенке желудка; 8 — нисходящая ветвь к привратнику; 9 — ветвь правого вагуса; 10 — ветвь правого вагуса к полулунному ганглию; 11 — ветвь правого вагуса к правому полулунному ганглию; 12 — правый чревной нерв; 13 — правый полулунный ганглий; 14 — левый полулунный ганглий; 15 — поджелудочная железа; 16 — нисходящая ветвь вагуса; 17 — симпатические ветви, идущие отдельно; 18 — симпатическая ветвь к кардии

Афферентные желудочные волокна проходят тем же путем, как и эфферентные нервные пути, но минуют чревные ганглии без синаптического переключения, достигая тел нейронов в дорсальных ганглиях спинного мозга. Афферентные волокна передают висцеральные сигналы от хемо- и барорецепторов желудка, сигнализирующие в основном о его моторной активности, в том числе и при патологии (спазм, перерастяжение и др.).

Блуждающий нерв (*n. vagus*), содержащий волокна всех видов и берущий начало в трех главных ядрах продолговатого мозга, обеспечивает главным образом парасимпатическую иннервацию желудка (см. рис. 1.15). В настоящее время блуждающий нерв рассматривается как сложная система нервных компонентов, как ствол, содержащий не только волокна из дорсального ядра блуждающего нерва, но и спинальные проводники, вступающие в него через симпатические пути (Коротков А.Г., 1957; Мельман Е.П., 1970; Gershon M.D., 1981; Furness J. B, Costa M., 1987; Wood J.D., 1994 и др.).

Вагусные волокна в составе левого и правого стволов спускаются по пищеводу и вступают в брюшную полость через пищеводное отверстие диафрагмы, образуя на стенках желудка сплетения. Левая ветвь блуждающего нерва образует переднее желудочное сплетение, расположенное в основном вдоль малой кривизны, от которого отходят волокна, перемешиваясь с симпатическими

ветвями, ко всем слоям стенки желудка. Правая ветвь *n. vagus* на задней стенке желудка, также в области малой кривизны, образует заднее желудочное сплетение, отдающее ветви к задней поверхности желудка. По сути, это две части одного большого желудочного сплетения.

Преганглионарные волокна из дорсального вегетативного ядра *n. vagus* проходят в его стволе до терминальных узлов, находящихся непосредственно в стенке желудка, и формируют, совместно с симпатическими нервами, в его стенке интрамуральную автономную нервную систему, состоящую из трех сплетений: подсерозного, мышечного (*plexus myentericus s. Auerbachii*) и подслизистого (*plexus submucosus s. Meissneri*). Постганглионарные волокна могут представлять конечные моторные нейроны или межнейроны, сообщающиеся с указанной автономной нервной системой желудка. Данные сплетения отличаются выраженной автономностью и могут функционировать изолированно от центральных влияний. По количеству нейронов (10^8) данные сплетения образно называют вторым спинным мозгом (Furness J. B., Costa M., 1980).

Мышечное сплетение представляет собой относящуюся к мышечной оболочке желудка густую непрерывную сеть нервных узлов, находящихся между продольными и круглыми слоями мышечного слоя и соединенных между собой короткими нервными тяжами. Тяжи состоят из тонких мягкотных и безмякотных волокон, идущих в продольном и циркулярном направлениях, и формируют непрерывную сеть вокруг органа. Плотность нейронов мышечного сплетения неравномерна и нарастает от большой кривизны к малой и от свода к пилорическому отделу. Наибольшая плотность структур межмышечного сплетения с преобладанием в узлах эффекторных клеток Догеля I¹ отмечена в области привратника желудка. Крупные узлы сплетения могут содержать до 60 клеток, а число нейронов достигает 2000 на 1 см² (Коротько Г. Ф., 2007).

Подслизистое нервное сплетение является непосредственным продолжением сплетения Ауэрбаха и состоит из тонких и нежных нервных пучков, в местах пересечения которых видны ганглии различной формы. Размеры этих ганглиев меньше, чем в сплетении Ауэрбаха, и содержат 1–8 клеток (преобладают клетки II типа).

Подслизистое нервное сплетение обеспечивает контроль секреции, а мышечное — моторной активности желудка. Известно, что в подслизистом сплетении находятся наиболее активные нейроны, ответственные за сосудорасширяющее действие и возбуждение секреции (Keast J. R. et al., 1985; Neild T. O. et al., 1990). Ветви сплетения в области основания желудочных желез образуют межжелезистые сплетения, волокна которых иннервируют эпителиальные клетки. Все сплетения тесно связаны между собой, образуя рефлекторные дуги, связанные в том числе и с корковыми центрами.

Известно, что в составе афферентных путей значительно преобладают вагусные волокна (до 80%) и только 20% — волокна внутренностных нервов (Kuo D. C. et al., 1981, 1982).

Передача информации в нервной системе желудка, как и в других органах организма человека, осуществляется посредством нейромедиаторов, классических для вегетативных нервов, — ацетилхолина и норадреналина. Ацетилхолин — первичный трансмисмиттер парасимпатических влияний,

¹ Нейроны с длинным нейритом и большим числом коротких дендритов.

главный передатчик возбуждения в межнейронных синапсах нервной системы желудка, а также от мотонейронов к мышцам и от нейронов, возбуждающих секрецию, к секреторным клеткам желудка. Другим, не менее важным передатчиком является норадреналин, находящийся в волокнах симпатических нервов, которые снабжают ЖКТ от внешних симпатических ганглиев.

В настоящее время известно, что, кроме указанных трансммиттеров, в процессе передачи информации в нервной системе ЖКТ участвует также большое количество различных субстанций, так называемый *плюрихимизм* (Furness J. V. et al., 1995). Нейроны могут быть идентифицированы по комбинации химических признаков, химическому коду, связанному с функциями нейронов, и по месту локализации в нервной структуре. Однако известно, что одновременно могут выделяться несколько субстанций, по-разному влияющих на процесс передачи импульсов (Furness J. V. et al., 1995). Вместе с тем, как правило, один или больше нейротрансммиттеров играют главную роль в передаче и обозначаются как *первичный передатчик*. Например, сосудосуживающие нейроны содержат норадреналин и нейропептид Y. Первичный передатчик — норадреналин, а нейропептид Y, возможно, играет роль дублера (котрансммиттера). Некоторые нейроны содержат больше одного первичного передатчика и несколько вспомогательных котрансммиттеров. Иерархическое положение различных нейротрансммиттеров может меняться в зависимости от местоположения и активности нейронов.

В структуре желудочных нервных образований обнаружено большое количество различных нейротрансммиттеров (нейропептидов), среди которых наиболее изучены: **гастрин**; **гастрин-рилизинг пептид (GRP)** (трансммиттер нейронов к гастрин-продуцирующим эндокриноцитам слизистой кишечника); **соматостатин (SS)** (возможно, первичный нейротрансммиттер); **холецистокинин**; **серотонин**; **галанин**; **АТФ** и связанные нуклеотиды (котрансммиттеры передачи импульсов от нейронов, ингибирующих активность гладких мышц, а также трансмиттеры в нейрон-нейрональных синапсах); **NO, NO-синтаза** — возможно, трансмиттер передачи импульсов от нейронов кишечника, ингибирующих моторику; **бомбезин** (посредник синтеза и секреции гастрина, модулятор моторной активности); **энкефалин** и ген-связанные продукты (котрансммиттеры, возможно, нейромодуляторы моторной активности); **субстанция P** и ген-связанные продукты (котрансммиттеры ацетилхолина от нейронов, возбуждающих мышечную активность; вероятные трансмиттеры интрамуральных афферентных нейронов); **нейрокинин A** (участвует в передаче импульсов от мотонейронов); **VIP** и ген-связанные продукты (котрансммиттеры передачи импульсов от нейронов, ингибирующих активность гладких мышц, трансмиттер нехолинергических секрето-мото-нейронов и, вероятно, вазодилатирующих нейронов); **панкреатический пептид**; **пептид гистидин изолейцин**; **нейротензин**; **ангиотензин**; **нейропептид Y** (локализован, совместно с норадреналином, в симпатических вазоконстрикторных нейронах, участвует в передаче импульсов от мотонейронов); **нейропептид K** (участвует в передаче импульсов от мотонейронов); **тахикинин** (участвует в передаче импульсов от мотонейронов); **γ-аминомасляная кислота**; **дофамин**; **мотилин**; **глутамат** (имеются недавно

установленные свидетельства о том, что глутамат вносит вклад в передачу возбуждения между нейронами).

Нейроны, содержащие гормонально активные полипептиды, получили название пептидергических нейронов, которые наряду с симпатическими и парасимпатическими выполняют важную координирующую функцию как в желудке, так и в организме в целом. Перечисленные транмиттеры являются посредниками в обмене информацией между клетками-исполнителями тех или иных функций органа (секреторные, мышечные, эндокринные клетки) и нервными структурами, координируют функции желудка в соответствии с потребностями всего организма, с активностью его систем, в первую очередь с сердечно-сосудистой системой. В настоящее время указанные пептидергические структуры относят к так называемой метасимпатической вегетативной иннервации внутренних органов. Данная система тесно связана с основной эндокринной системой организма и так называемой диффузной эндокринной системой, локализуемой главным образом в органах ЖКТ (желудок, тонкая и толстая кишка, поджелудочная железа) и отличающейся определенной автономией от нервной вегетативной системы в классическом ее понимании.

Метасимпатическая нервная система (Ноздрачев А.Д., 1995; Коротко Г.Ф., 1999) исполняет роль вынесенных на периферию центров периферических рефлексов. Местом ее локализации являются интрамуральные ганглии органов ЖКТ. Функциональной единицей метасимпатической нервной системы являются дискретные модульные объединения. Каждый функционирующий модуль включает клетки-осцилляторы, обеспечивающие относительную автономию системы, интернейронный аппарат, мотонейроны, собственное чувствительное звено. Сенсорные клетки тонко реагируют на изменения параметров механического напряжения стенки органа или изменения химизма в его полости. Связующие внутренние интегративные цепи перерабатывают сенсорную информацию и генерируют организованный возбуждающий или тормозной отток в мотонейронах к эффекторным клеткам. В числе метасимпатических нейронов большое количество холин-, адрен-, дофамин-, пурин- и особенно пептидергических нейронов. Кроме того, нейроны могут продуцировать другие пептиды: энкефалин, вещество Р, гастрин-релизинг пептид, нейротензин, нейропептид Y и др. Сложны и разнообразны механизмы передачи управляющих команд из центральной нервной системы (ЦНС) и периферических симпатических и метасимпатических ганглиев. В сфере деятельности данной системы находятся все проявления деятельности органов пищеварения, включая регуляцию моторной активности, секреторные и экскреторные процессы, капиллярную проницаемость, микроциркуляцию, регуляцию деятельности местных эндокринных элементов, иммунные и другие процессы.

Передаточным звеном между содержимым органов ЖКТ и нейронами функционального модуля метасимпатической нервной системы, локализованного в интрамуральных ганглиях, являются нервно-эндокринные эпителиальные клетки, обладающие высокой активностью холинэстеразы и содержащие серотонин, гистамин, нейротензин, 5S и другие медиаторы (Скопичев В.Г. и др., 1995).

В целом же, независимо от того, как называть автономную нервную систему ЖКТ, данной структуре, по-видимому, отводится важная интегративная роль, объединяющая в одно целое нейрональную и эндокринно-паракринную регуляторные системы, руководящие клетками-исполнителями (мышечные, секреторные и прочие клетки) через биологически активные вещества.

Кроме того, в настоящее время данной системе отводится важное место в адаптации, стабилизации гомеостатических констант органа после дестабилизирующего симпатического влияния во время стрессовых ситуаций в организме.

Рассматривая вопрос о разграничении полномочий парасимпатической и симпатической иннервации органов ЖКТ и желудка, в частности, следует сказать, что, с учетом современного представления о нейрогуморальной регуляции физиологических функций организма, существует явная поливалентность и блуждающих, и чревных нервов, известный их синергизм и взаимозаменяемость, а также наличие прямых контактов между адренергическими и холинергическими образованиями на уровне интрамуральных нервных сплетений. По-видимому, морфологические каналы просто имеют возможность дублировать друг друга.

Нейроны, регулирующие мышечную активность. Данные нейроны иннервируют продольную и циркулярную гладкие мышцы желудка и мышечные элементы мышечной пластинки ее слизистой оболочки. Первичным передатчиком этих нейронов, как указано выше, является ацетилхолин, который действует на мышцы через мускариновые рецепторы.

Экспериментальными исследованиями иннервационного аппарата сфинктеров желудка у млекопитающих выявлена определенная неоднородность. Так, в области НПС плотность адренергических волокон выше, чем холинергических, а в циркулярном мышечном слое, наоборот, холинергический элемент преобладает над адренергическим (Колесников Л.Л., 2000).

Кроме того, в передаче импульсов от мотонейронов участвуют: тахикинин, субстанция P, нейрокинин A, нейропептиды K и Y (Barthy L., Holzer P., 1985; Lewellyn-Smith I.J. et al., 1988; Zagorodnyuk V. et al., 1993).

Различают также нейроны, действие которых заключается в расслаблении гладкой мускулатуры, так называемые тормозные нейроны, которые используют различные передатчики и их разновидности, — оксид азота (NO), АТФ, гипофизарный пептид, активизирующий аденилат циклазу (PACAP), и VIP (Furness J.V. et al., 1995; Katsoulis S. et al., 1996). Причем определено, что NO — подавляющий нейротрансмиттер (Sanders K.M., Ward S.M., 1992; Rand M.J., 1992). Однако электрофизиологическими исследованиями установлено, что существует по крайней мере еще один первичный передатчик от данных нейронов (Furness J.V. et al., 1995). На эту роль в первую очередь претендует АТФ. Роль VIP в подавлении передачи импульсов и расслаблении гладких мышц ЖКТ была обнаружена не всегда, или его вклад в расслабление оказывался не всегда и не везде одинаковым (Makhlouf G.M. et al., 1989). Подобные свойства имеют также пептиды РНМ и PACAP (Katsoulis S. et al., 1996).

Нейроны, регулирующие секреторную и моторную активность, кровотока и эндокриноциты. Слизистая оболочка желудка снабжается и холинерги-

ческими, и холинергическими нейронами, возбуждающими секрецию. Первичным передатчиком холинергических нейронов, возбуждающих секрецию, является, возможно, вазоактивный интестинальный пептид. Слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта богата эндокриноцитами. По последним данным, эндокриноциты находятся под регулирующим воздействием желудочных нейронов, плотно иннервирующих каждую подобную клетку. Лучше изучены нейроны, иннервирующие желудочные эндокринные клетки, секретирующие гастрин, продукция которого находится под влиянием вагусных и интрамуральных проводящих путей. Конечные нейроны в обоих проводящих путях находятся в стенке органа, а передача от нейронов осуществляется с помощью гастрин-релизинг пептида (Makhlouf G.M. et al., 1989). Высвобождение мотилина, посредника моторных реакций, стимулируется агонистами мускариновых рецепторов и блокируется атропином, что свидетельствует о холинергическом пути его выделения.

Как уже указывалось выше, в состав интра- и экстрамуральных сплетений входят не только эфферентные волокна, но и афферентные, передающие информацию со всех слоев желудочной стенки, ее сосудов, в том числе и с нервного аппарата. Интрамуральные афферентные нейроны в настоящее время идентифицированы. Первичным передатчиком симпатических постганглионарных нейронов ЖКТ является норадреналин. Функциональная нагрузка этих нейронов заключается в поддержании баланса кровоснабжения ЖКТ, секреции HCl, электролитов в прямом соответствии с потребностями, как собственно пищеварительного тракта, так и организма в целом, в том числе и в корреляции с моторной активностью пищеварительного тракта. Осуществление данной задачи возможно благодаря тому, что данные нейроны, по-видимому, могут отвечать и на несколько разных стимулов, таких как растяжение, состав пищи и механическое раздражение слизистой оболочки.

Информация передается и через экстрамуральные первичные афферентные нейроны (вагусные и спинномозговые афферентные нейроны), включая ганглии чревного сплетения, грудные спинномозговые нервы, а также через *n. phrenicus*. Нервные стволы, снабжающие желудок, обильно анастомозируют с нервами, иннервирующими ДПК, печень, желчный пузырь, желчные протоки и поджелудочную железу. Данные афферентные нейроны передают информацию в различные нервные центры, расположенные в спинном и головном мозге.

Указанная информация вызывают ответные эффекты со стороны желудочных и кишечных желез, различные моторные реакции, может трансформироваться в чувство голода, аппетита, насыщения, а при патологии модулирует появление чувства отвращения к пище, извращение вкуса, отсутствие аппетита и приводит к диспептическим явлениям (тошнота, рвота, отрыжка, тяжесть в животе и пр.). (Cottrell D.F., Iggo A., 1984; Blackshaw L.A., Grundy D., 1990; Sengupta J.N., Gebhart G.F., 1994).

Рефлекторные и межорганные взаимодействия. Симпатические нейроны, которые снабжают сосудистую сеть желудка, норадренергические. Их эффекты заключаются в вазоконстрикции артериол, артерий и главных вен. Физиологическая роль данных нейронов прежде всего заключается в регулировании баланса между центральной и органной гемодинамикой в корре-

ляции с фазами пищеварения в желудке. Симпатические нейроны ингибируют моторную активность желудка. Ингибирование мышечных сокращений осуществляется прежде всего через действия норадренергических аксонов в ганглиях мышечного сплетения органа, включая пресинаптическое ингибирование освобождения нейротрансмиттера. Волокна нерва также оказывают и прямое тормозящее влияние на желудочную мускулатуру.

Висцеро-висцеральные тормозные рефлексы, вызывающие ингибирование моторики, вплоть до атонии желудка, могут быть инициированы растяжением в любой другой области ЖКТ [тонкий и толстый кишечник, желчевыводящие пути (ЖВП)]. Ингибирование моторики желудка также может быть вызвано избыточным закислением кислотностью или гипертоничностью в полости ДПК (энтерогастрический рефлекс). Данные рефлексы особенно выражены при сильном висцеральном болевом синдроме (желчная колика, раздражение брюшины) и играют защитную роль (Furness J.V., Costa M., 1987). Например, при энтерогастрическом рефлексе замедление желудочной эвакуации защищает дуоденальную слизистую оболочку от кислотного и осмотического повреждения.

Иннервация желудка, ДПК, желчевыводящей системы, поджелудочной железы имеет общее происхождение, что предопределяет их тесную взаимосвязь. ДПК и желчевыводящая система также иннервируются нервными симпатическими и парасимпатическими структурами. Волокна симпатических нервов, направляясь от пограничного ствола, через спланхнические нервы входят в звездчатый узел, где встречаются с волокнами блуждающего нерва. Кроме того, желчные пути иннервируются и правым диафрагмальным нервом. Нервные волокна симпатического и парасимпатического происхождения непосредственно определяются в области сфинктерного аппарата желчного пузыря и протоковой системы ЖВП. В желчном пузыре, пузырном протоке и общем желчном протоке имеются нервные сплетения и ганглии, подобные таковым в ДПК (Furness J.V., Costa M., 1987). Многочисленные нервные волокна обнаруживаются в мышечном слое, вокруг кровеносных сосудов и в слизистой оболочке системы желчеотделения.

Нервное трехмерное сплетение с многочисленными ганглиями, связанными друг с другом нервными стволами, формирует нервную сеть в поджелудочной железе (ПЖ). Нервные волокна оплетают ацинусы железы, располагаются вокруг сосудистой сети и вокруг островков Лангерганса. В желчном пузыре нейроны управляют его моторной активностью и концентрацией желчи. В ПЖ они вовлечены в процесс контроля за эндокринными и экзокринными функциями органа.

Сплетения желчевыводящей системы и поджелудочной железы тесно скоммутированы с автономной нервной системой желудка и ДПК, их сплетениями, что играет существенную роль в координации между этими органами и желудочно-кишечным трактом.

1.5. ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА СТЕНКИ ЖЕЛУДКА

Желудок как часть пищеварительного тракта представляет собой структурно гетерогенный орган, так как его стенка представлена практически всеми

видами тканей. Стенка желудка, как уже было указано выше, образована серозной оболочкой, исключая узкие полоски по большой и малой кривизне, подсерозным слоем, мышечной оболочкой, подслизистой основой и слизистой оболочками.

1.5.1. Серозная оболочка

Серозная оболочка (*tunica serosa*), висцеральный листок брюшины, представлена рыхлой неоформленной соединительной тканью, содержащей большое количество эластических волокон и покрытой сверху плоскими мезотелиальными клетками, расположенными в один слой. Мезотелиальные клетки обладают своеобразными особенностями клеточной мембраны, гликокаликс которой удерживает воду. Данное свойство обеспечивает возможность уменьшения трения между листками брюшины при перистальтических движениях, предупреждает от образования соединительнотканых спаек. Клетки мезотелия соединены в апикальной части с помощью десмосом и плотных соединений. При нарушении межклеточных контактов мезотелиоциты оказываются взвешенными в полости, которую выстилают. Питание клеток мезотелия осуществляется как из подлежащей соединительной ткани, так и из внутриполостной жидкости. Мезотелиальные клетки обладают высокой способностью к регенерации, причем отторжение в полость отработавших клеток не оголяет базальную мембрану, так как соседние клетки закрывают наплывом образующиеся бреши. Известно, что не все клетки мезотелия способны к пролиферации.

Подсерозный слой содержит рыхлую соединительную ткань, сосуды, нервы и небольшие нервные ганглии подсерозного нервного сплетения. Данный слой отчетливо виден в местах желудка, не покрытых брюшиной. Подсерозный слой отчетливо определяется в местах перехода серозной оболочки в связки.

1.5.2. Мышечная оболочка

Мышечная оболочка (*tunica muscularis*) представлена тремя слоями гладких мышц:

- наружным, продольным (*stratum longitudinale*);
- средним, циркулярным (*stratum circulare*);
- внутренним, косым (*stratum obliquae*) (см. рис. 1.16 на цветной вклейке).

Мышечный слой желудка развит неравномерно. Наиболее тонкая мышечная оболочка представлена в области дна (свода) желудка, достаточно развита в теле органа и массивна в его пилорическом отделе.

Наружный и средний мышечные слои желудка являются непосредственным продолжением таковых пищевода. Продольный мышечный слой наиболее хорошо развит в области малой кривизны, однако неравномерно, практически исчезая в области угла желудка и вновь значительно усиливаясь в области привратника. Циркулярный слой мышечных волокон распределен достаточно равномерно, за исключением свода желудка (разрежение) и привратника — значительное усиление. Расположение волокон внутреннего

косоугольного слоя также не во всех отделах желудка имеет одинаковое направление. Так, в области свода желудка волокна внутреннего слоя имеют циркулярное направление, а ниже кардии располагаются радиально в виде косых волокон, в области малой кривизны образующих так называемую желудочную дорожку, канавку, желоб (*sulcus salivans*), способствующую попаданию в пилорическую часть желудка жидкой пищи в обход твердой, находящейся в области тела органа.

Мышечные слои и пучки разделяются прослойками рыхлой соединительной ткани. Между слоями гладких мышц располагаются межмышечное нервное сплетение и многочисленные сосудистые образования (магистральные сосуды, капиллярные и лимфатические сети). Кроме ганглиев и нервных тяжелей, в мышечной оболочке обнаруживаются обширные рецепторные поля с нервными окончаниями на каждом мышечном волокне.

Пучки гладких мышечных волокон покрыты футляром из волокнистой соединительной ткани.

В области входа в желудок, кардиальной его части и выхода — привратника располагаются важные в функциональном отношении мышечные образования, соответственно — нижний сфинктер пищевода и сфинктер привратника. Нижний пищеводный сфинктер (НПС) является одной из важных составляющих желудочно-пищеводного перехода, функция которого неразрывно связана с мышечной системой желудка, а его состояние играет важную роль в патогенезе и клинических проявлениях желудочной патологии. В этой связи мы считаем целесообразным описание НПС в данном разделе.

Основной функцией желудочно-пищеводного перехода (соединения, преддверия, комплекса и т.п.) является своевременный транзит содержимого пищевода в желудок и предупреждение его регургитации. В анатомо-функциональный комплекс, предупреждающий заброс (рефлюкс) содержимого желудка в пищевод, входят:

- нижний пищеводный сфинктер;
- угол Гиса;
- кардиальная складка слизистой (складка Губарева);
- газовый пузырь желудка;
- венозное сплетение в подслизистой основе.

Под нижним сфинктером пищевода понимают утолщение мышечной оболочки дистальной части пищевода, расположенное в пределах кардиального сужения последнего. НПС сформирован циркулярными мышечными волокнами пищевода, косым слоем мышечной оболочки желудка и частью мышечных волокон правой ножки диафрагмы (Байтингер В.Ф., 1994; Henderson J. M., 1997). Протяженность НПС колеблется в широких пределах — от 8,1 до 34,8 мм (Колесников Л.Л., 2000). Направление мышечных волокон НПС — косо вверх от малой кривизны желудка к большой его кривизне (направление и угол наклона мышечных пучков довольно изменчивы).

Косые мышечные волокна (петля Гельвеция) начинаются от угла кардиальной вырезки желудка и следуют вдоль его малой кривизны под разными углами по отношению к продольной оси органа. Наиболее острый угол, при одновременно узкой и длинной петле Гельвеция, регистрируется у людей

с формой желудка в виде чулка (долихоморфная конституция). Данная петля является дополнительным мышечным компонентом, участвующим своим сокращением в замыкании кардиального просвета.

В норме в состоянии покоя давление в области сфинктера колеблется от 10 до 30 мм рт.ст., причем максимальные цифры давления регистрируются в ночное время, а минимальные — после приема пищи. Вместе с тем самое большое увеличение давления ($32,6 \pm 0,4$ мм рт. ст) возникает при приеме максимальных количеств пищи (Колесников Л.Л., 2000).

Исследованиями Л.Л. Колесникова (2000) обнаружено, что выраженность развития циркулярного слоя мышечной оболочки в области НПС и всей зоны пищеводно-желудочного перехода находится в прямой зависимости от размеров желудка, достигая при «большом» желудке 5,83 мм и 0,24 мм — при «малом». Одновременно обнаружено, что наибольшая степень развития мышечного жома наблюдалась при форме желудка в виде чулка у людей с долихоморфным типом телосложения.

В области пищеводно-желудочного перехода со стороны слизистой оболочки, чаще ниже пищеводного отверстия диафрагмы, на уровне кардиального отверстия, располагается так называемая зубчатая линия (Z-линия), представляющая собой границу перехода плоского эпителия пищевода, имеющего бледно-розовый цвет, в ярко-красный однослойный переходный эпителий желудка (см. рис. 1.17 на цветной вклейке). Нередко у здоровых людей зубчатая линия может располагаться несколько выше кардиального отверстия, а у 5% людей — ниже кардии на несколько сантиметров (Василенко В.Х., Суворова Т.А., Гребенев А.Л., 1976; Колесников Л.Л., 2000). Такая довольно редкая ситуация, когда зубчатая линия располагается в интра- или наддиафрагмальных сегментах пищевода, носит название «внутреннего короткого пищевода», отличающегося от просто «короткого пищевода» тем, что при «внутреннем коротком пищеводе» кардиальное отверстие расположено под диафрагмой, а длина пищевода — в пределах нормы.

Кроме нижнего пищеводного сфинктера, в запирательном механизме, как уже было указано выше, принимает участие и угол Гиса. Существует мнение, что чем острее данный угол, тем менее вероятен патологический гастроэзофагеальный рефлюкс. Данное мнение не лишено оснований. Так, у грудных детей, для которых срыгивание пищи является практически физиологической нормой, угол Гиса — прямой.

Роль так называемой кардиальной заслонки — складки слизистой (Губарева) в запирательном механизме кардии представляется сомнительной из-за отсутствия ее отчетливых размеров (до 5 мм) в большинстве случаев наблюдений (Колесников Л.Л., 2000). Но, учитывая такую особенность СОЖ, как ее легкая смещаемость, по-видимому, в ряде случаев данный механизм можно обсуждать. Не исключено, что на функционирование указанной складки-заслонки может влиять и газовый пузырь желудка, влияющий на плотность прилегания складок слизистой оболочки к стенкам органа, в том числе и к правому краю кардиального отверстия (Шалимов А.А., Саенко В.Ф., 1987).

Помимо вышеописанных механизмов, препятствующих гастроэзофагеальному рефлюксу, обсуждается и роль венозного сплетения в области

пищеводно-желудочного перехода. Имеются данные, что в районе зубчатой линии располагается мощное подслизистое сплетение, вены которого не следуют, как обычно, вдоль артерий, а направляются по ходу органа. Кроме того, обнаружены и своеобразные по строению эктазированные вены (Маркизов Ф.П., 1959). Существует мнение, что венозные сплетения пищевода могут при их заполнении суживать просвет органа и, подобно кавернозным образованиям в дистальной части прямой кишки, способствовать его герметизации (Одина К.М. и др., 1972; Селиверстов С.С., 1996; Колесников Л.Л., 2000 и др.).

Исследованиями Л.Л. Колесникова (2000) показано, что основными взаимодополняющими механизмами, обеспечивающими противодействие рефлюксу желудочного содержимого в пищевод, являются сокращение НПС и мышечных волокон кардиальной петли.

Мышечный слой желудка в области привратника имеет некоторые особенности. Так, продольные мышечные волокна сгруппированы в виде ленты шириной около 5 мм и толщиной 0,8–1,1 мм, которая направляется спиралевидно, по часовой стрелке, под углом 90°, от тела желудка — на область привратника и далее — на луковицу ДПК. С малой кривизны желудка лента направляется на заднюю стенку, а с большой кривизны — на переднюю стенку. Циркулярный мышечный слой привратника характеризуется очень плотно расположенными мышечными волокнами, обеспечивающими механическую обработку пищевого комка в мелкие частицы — перетирание пищи. В дистальной части привратника циркулярная мускулатура пронизана соединительнотканными септами, идущими от серозной оболочки до подслизистой основы стенки данного отдела желудка. Косой слой мышц в области привратника отсутствует.

В области соединения привратника с луковицей ДПК отверстие пилорического канала окружено циркулярным мышечным сфинктером и снабжено валикообразной складкой, состоящей чаще из двух створок (как вариант — 3–4 створки).

1.5.4. Слизистая оболочка желудка

1.5.3.1. Общая структура слизистой оболочки желудка

Гистологически слизистая оболочка (*tunica mucosa*) желудка в кардиальном отделе, теле и дне, а также в пилорической (антральной) области имеет свои особенности строения, касающиеся в основном строения желудочных желез. Границы между указанными зонами нечеткие, не всегда совпадающие с одноименными отделами желудка, а желудочные железы в пограничных областях имеют промежуточное строение (интермедиарные зоны).

Морфологически (см. рис. 1.18 на цветной вклейке) слизистая оболочка имеет три слоя:

- поверхностный эпителиальный слой;
- собственный слой (собственная пластинка) слизистой (*tunica propria*);
- мышечная пластинка слизистой оболочки (*lamina muscularis mucosae*).

Макроскопически слизистая имеет характерный складчатый вид, образуемый ее гладкомышечными элементами, находящимися в соединительно-

тканной строме, а также благодаря рыхлому соединению слизистой оболочки, ее подслизистого слоя, с мышечным слоем желудка. Складки (*plicae gastricae*) (см. рис. 1.19 на цветной вклейке) слизистой оболочки наиболее выражены в пустом желудке. Складки слизистой достаточно подвижны и легко расправляются воздухом, подаваемым через эндоскоп. Особенности складчатости СОЖ хорошо просматриваются при эндоскопическом исследовании. Рельеф складок желудка в разных его отделах имеет свои особенности. В области малой кривизны желудка проходят 2–4 продольные складки, образующие структуру, называемую Вальдейером, Бауэром и Ашофом желудочной дорожкой (*Magenstrasse*). По направлению к своду, большой кривизне и задней стенке желудка складки приобретают косое или поперечное направление. Ближе к большой кривизне складки приобретают параллельный ход и выглядят более грубыми, а в области задней стенки складки имеют ячеистый вид (вид сети) и более ригидны при заполнении желудка воздухом или контрастной взвесью. Особенной складчатостью и изменчивостью рельефа отличается пилорическая область желудка. Выраженность складок зависит от активности мышечного слоя, степени кровоснабжения, насыщения подслизистой основы жидкостью, возраста человека (в пожилом возрасте складчатость уменьшается, рельеф слизистой сглаживается).

Кроме складчатости, макроскопически, за счет группового расположения желез и функциональной активности мышечного слоя слизистая оболочка имеет зернистый вид (*stratus mamillaris* старых авторов), образуемый так называемыми *желудочными полями* (*area gastrica*) — участками слизистой полигональной, неправильной формы, размерами 1–10 мм². Желудочные поля разделены узкими бороздками, образованными прослойками соединительной ткани, и венами, лежащими в слизистой оболочке между группами желудочных желез. На поверхности желудочных полей расположены *желудочные валики* с мельчайшими углублениями (инвагинациями) эпителия вглубь собственного слоя слизистой между ними — *желудочные ямки* (*foveolae gastricae*) (см. рис. 1.19 на цветной вклейке), в дно которых открываются от 2 до 10 протоков желудочных желез. Желудочные ямки имеют размеры около 0,2 мм.

В целом желудочные ямки представляют собой не что иное как своеобразные выводные протоки желудочных желез. На протяжении 1 мм слизистой находится от 9 до 18 ямок, а их общее число достигает 3,5 млн. Желудочные ямки представляют собой сложноветвящиеся структуры, ближе к поверхности сливающиеся друг с другом.

За счет наличия складчатой структуры слизистой, желудочных полей и ямок поверхность слизистой желудка заметно возрастает, достигая у взрослого организма 800 см².

Толщина СОЖ — в среднем около 1 мм, причем в области тела она около 800 мкм, а в зоне привратника — до 2 мм, истончаясь к малой кривизне органа. В области кардии толщина слизистой около 0,5 мм.

Глубина желудочных ямок также неодинакова. Наиболее глубокие желудочные ямки (занимают до половины толщины слизистой) локализуются в кардиальном и антральном отделах желудка. В фундальном отделе желудка желудочные ямки прямые, глубиной около 200 мкм.

1.5.3.2. Эпителий слизистой оболочки

Внутренняя поверхность желудка, включая желудочные ямки, покрыта однослойным высокопризматическим эпителием, непрерывно сецернирующим мукоидный секрет, образующий на поверхности слизистой оболочки слой слизи толщиной до 1,5 мм, который является неотъемлемой составляющей поверхности эпителия.

Муцин слизистого слоя образуется и секретируется непрерывно желудочным слизеобразующим эпителием путем экзоцитоза, апикальной экспульсии и эксфолиации (Zalewsky С.А., Moody F.G., 1979). В состав слизистого слоя входят нейтральные гликопротеины (250–20 000 кДа). Гидрофобность слизи создают поверхностно активные фосфолипиды, подобно сурфактанту респираторной системы. Гидрофобность слизистого барьера имеет большое значение в предотвращении проникновения во внутреннюю среду организма водорастворимых токсичных агентов (Lichtenberger L.M., 1995).

Кроме того, в состав слизистого слоя включен HCO_3^- , секретируемый клетками поверхностного высококодифференцированного эпителия при участии простагландинов, секреторный IgA, некоторые другие защитные и прочие субстанции. Наличие HCO_3^- в составе желудочной слизи создает определенный градиент pH. Так, в просвете желудка реакция среды может быть в кислом диапазоне (pH 2–3), а на поверхности эпителиоцитов — в диапазоне 7 (Engel E., Guth P.H. et al., 1995). Сиаломуцины обнаруживаются в составе слизистого барьера желудка только в области шеечного эпителия в условиях выраженной гиперхлоргидрии, что обеспечивает защиту наиболее важного, генеративного участка СОЖ (Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А., 1998). Кроме того, при повышенной секреции HCl в составе желудочной слизи появляется катионный белок, продуцируемый клетками поверхностного эпителия и увеличивающий щелочной компонент защитного желудочного слизистого геля.

Кроме химической защиты желудочного эпителия от кислотного воздействия, слизистый слой аккумулирует различные химические агенты, в том числе токсины бактерий и сами бактерии, за счет конкурентной адгезии последних к углеводным молекулам желудочной слизи, секреторному IgA, а не поверхностным клеткам желудочной стенки.

Вязкий гидратированный гель слизистого слоя желудка выполняет и чисто механические функции в защите эпителиального слоя, значительно уменьшая нагрузки, испытываемые последним при перемешивании и эвакуации пищевого содержимого в процессе пищеварения, в том числе и за счет так называемого невозмутимого слоя слизи у поверхности желудка (Westergaard H., Dietschy J.M., 1974).

Строение покровного эпителиального слоя в разных участках желудка однотипное. Покровный эпителиальный пласт толщиной около 30 мкм¹ включает два вида клеток:

- основной, преобладающий тип клеток — с широким телом, светлым овальным ядром, расположенным базально, и светлой же цитоплазмой;

¹ В области желудочных валиков и поверхностных отделов желудочных ямок высота эпителия выше, чем в глубоких отделах ямок.

- единичные или располагающиеся небольшими группами клетки с темной цитоплазмой и интенсивно окрашенным палочковидным ядром, также расположенным базально.

В апикальной части обоих видов клеток выявляется ШИК-позитивный материал, занимающий в клетках поверхностных отделов желудочных ямок практически всю цитоплазму. В составе ШИК-позитивного мукоидного секрета выявляются нейтральные мукополисахариды, сульфатированные гликозаминогликаны. Кроме того, при ШИК-реакции обнаруживаются супра- и субнуклеарные гранулы, причем последние содержат гликоген (Аруин Л. И., Капуллер Л. Л., Исаков В. А., 1998), а в цитоплазме данных клеток отмечается высокая активность ферментов углеводного обмена.

В месте стыка желудочного эпителия кардиальной зоны с эпителием пищевода располагаются меньшие по высоте желудочные эпителиоциты с признаками дегенерации. Соприкосновение двух разнородных эпителиальных слоев происходит в большинстве случаев по типу «край в край», реже путем напозания желудочного эпителия на эпителий пищевода. В области пилорического канала, граничащего с эпителием луковицы ДПК, также имеет место стык желудочного эпителия с тонкокишечным.

Апикальная поверхность эпителиоцитов состоит как из коротких и широких цитоплазматических выростов, так и тонких микроворсинок (микровыростов) клеточной оболочки. Микроворсинки, наряду с желудочными складками и ямками, являются третьей ступенью увеличения обменной поверхности СОЖ. С их помощью поверхность слизистой увеличивается в десятки раз.

На микроворсинках расположен слой «волосков» (fuzz), тонких нитей, состоящих из олигосахаридов, ковалентно связанных с гликопротеинами и гликолипидами плазмолеммы. Нити связаны кальциевыми мостиками, образующими сеть. Это слой так называемого *гликокаликса*. Гликокаликс является составной частью мембраны эпителиоцита, который значительно увеличивает прочность ее и представляет собой молекулярное сито, сепарирующее молекулы по величине, заряду и другим параметрам. В зоне наружного слоя гликокаликс не имеет постоянной структуры, представляет собой рыхлый глобулярно-фибрилярный комплекс, содержащий адсорбированные гликокаликсом секреты других клеток, ферменты, белки, связывающие фолат, комплекс «В₁₂-внутренний фактор» и другие субстанции. Гликокаликс обеспечивает важную барьерную функцию желудка (защита от антигенов).

Апикальная часть, покрытая ворсинками, заканчивается в области *плотного межклеточного соединения, контакта* так называемой преграждающей зоны, барьера (*zona occludens* — ZO). Боковые поверхности клеток в области плотного соединения очень тесно примыкают к оболочкам соседних клеток в виде так называемых сетчато-глобулярных слияний, циркулярно опоясывающих клетку. Электронно-микроскопически установлено, что в области ZO внешние слои латеральных мембран соседних клеток действительно образуют плотный изолирующий циркулярный барьер. Замыкательный механизм данной зоны обеспечивается при участии белка окклюдина (60 кД), а также других белковых соединений, таких как ZO-1, ZO-2 и цингулин, расположенных

в цитоплазме клеток описываемой зоны и обладающих способностью к перекрестному связыванию (Anderson J.M., Van Itallie C.M., 1995). Интегральный белок окклюдин может быть чувствителен как к внеклеточным, так и внутриклеточным сигналам, играя роль в регуляции проницаемости плотных контактов. Кроме того, в структуре плотных контактов требуется присутствие стероидов. Существует предположение, что в области плотных контактов находятся цилиндрические каналы липидной природы в виде инвертированных липидных мицелл, образованных внутренними монослоями мембран смежных клеток. Данные инвертированные липидные мицеллы в сочетании с наружными листками плазматических мембран и образуют плотный и одновременно регулируемый трансэпителиальный барьер, создающий границу между апикальным и базолатеральным доменами контактируемых плазмолемм (Шубникова Е.А., 2001).

Таким образом, плотное соединение является полупроницаемым и содержит каналы, с одной стороны, ограничивающие и регулирующие параклеточные пути транспортировки воды и водорастворимых веществ (Goodepough D.A., Revel J.P., 1970; Madara J.L., 1990), с другой — представляющие мощный барьер к агрессивной среде полости желудка и кишечника.

Поверхностные эпителиоциты желудка покрыты липопротеиновой плазматической мембраной, в клетках имеется много круглых и овальных гранул, окруженных мембранами. Количество секреторных гранул увеличивается в апикальном направлении. Гранулы полиморфны, гомогенной структуры. Митохондрий мало, они различной формы и расположены в основном вокруг ядер. Митохондрии имеют типичную структуру и, как и в других клетках организма, участвуют в окислительно-восстановительных процессах и дыхании. Комплекс Гольджи представлен группами параллельных мембран, пузырьков с гладкой поверхностью и гранулами разных размеров. Под ядрами расположены крупные электронно-плотные гранулы. Над ядром и в базальной части имеются хорошо развитая агранулярная эндоплазматическая сеть, мелкие митохондрии, диффузный волокнистый материал, многочисленные гранулы РНП и перинуклеарно расположенные α -цитомембраны эндоплазматического ретикулума.

Как указывалось выше, эпителий глубоких отделов желудочных ямок ниже по высоте — низкопризматический, а объем образования мукоидного секрета меньше, чем у клеток покровного эпителия, расположенного на поверхности слизистой желудка. Апикальная поверхность данных эпителиоцитов покрыта множеством переплетающихся цитоплазматических отростков, а в цитоплазме апикальной части более поверхностно расположенных клеток секреторные гранулы плотнее, чем у глубоко расположенных клеток.

Эпителий расположен на базальной мембране, причем базальная плазмолемма примыкает к базальной подэпителиальной мембране через некоторый промежуток и выступает в последний своими складками и отростками.

На дне желудочных ямок открываются трубчатые, иногда спиральные или разветвленные железы желудка, являющиеся основной функциональной единицей слизистой оболочки органа. В одну ямку через собственную шейечную часть с узким перешейком — истмусом открывается несколько, чаще

две-три, железы. В среднем у взрослого человека количество желез может достигать 35 млн и более. Характерно, что с возрастом количество желез растет, в основном за счет локализующихся в области малой кривизны.

Между желудочными железами располагаются компоненты собственной пластинки СОЖ, включая соединительнотканые, волокнистые, клеточные элементы и сосудисто-нервные структуры.

Железы состоят из многочисленных клеток, выполняющих различные функции: слизистые клетки шеек желез, париетальные (обкладочные), главные, добавочные, промежуточные и эндокринные клетки (Lillibridge C.V., 1964; Ito S., 1967; Rubin W. et al., 1968).

Железы кардиальной зоны, окружающей вход в желудок узкой полоской от нескольких миллиметров до сантиметра, реже больше, представляют собой простые, трубчатые, разветвленные в конечном отделе железистые образования, расположенные относительно редко. Отличительным признаком кардиальных желез является наличие кистозных расширений, выстланных уплощенным эпителием. Эпителий кардиальных желез, помимо описанных выше поверхностных эпителиоцитов, содержит слизистые шеечные клетки, располагающиеся соответственно в области шеек всех видов желудочных желез. Кроме того, в кардиальных железах имеется небольшое количество париетальных и эндокринных клеток. Главные клетки в клеточном составе желез данного отдела не обнаруживаются. В целом кардиальные железы составляют не более 5% всего объема желудочных желез.

Непосредственно за кардиальными железами, дистальнее, располагается **первая интермедиарная (переходная) зона** шириной 0,5–1,5 см. Железы данного отдела приобретают типичную для фундального отдела желудка трубчатую структуру, характерную для главных желез тела желудка, а количество их заметно возрастает. В эпителии концевых отделов желез появляются вначале единичные, а затем группы главных клеток. Увеличивается и количество париетальных клеток, в цитоплазме которых обнаруживаются ШИК-позитивные гранулы.

Представленное выше описание кардиальной слизистой встречается в большинстве руководств по гистологии желудка. Однако вопрос о существовании в норме кардиальной слизистой с соответствующими железами остается до настоящего времени спорным в том плане, что, возможно, указанные особенности слизистой кардии связаны с патологическим рефлюксом содержимого желудка в данную область и в норме не встречаются. Посмертные и эндоскопические исследования последних лет не обнаруживают данных особенностей строения области кардии у более чем 50% населения (Chandrasoma P., 2005).

Зона фундальных (главных) желез желудка распространяется на большую часть дна и тела желудка, с наименьшей областью в зоне малой кривизны. Фундальные железы включают у человека до 75% всего объема кислотопродуцирующих клеток желудка и носят также наименование **оксинтных** желез. Всего же в желудке человека около 1×10^9 париетальных клеток и 9×10^6 гастрин-продуцирующих (G-клеток), локализованных в железах пилорического отдела желудка (Joseph I.M. P. et al., 2003).

В главных железах желудка, представляющих собой простые трубчатые структуры со слабым разветвлением на концах, различают ямочную область, перешеек, шейку, тело и дно (рис. 1.20). Железы располагаются группами и обычно по две открываются в желудочные ямки. Просветы главных желез от 30 до 50 мкм в диаметре, а их длина около 0,65 мм.

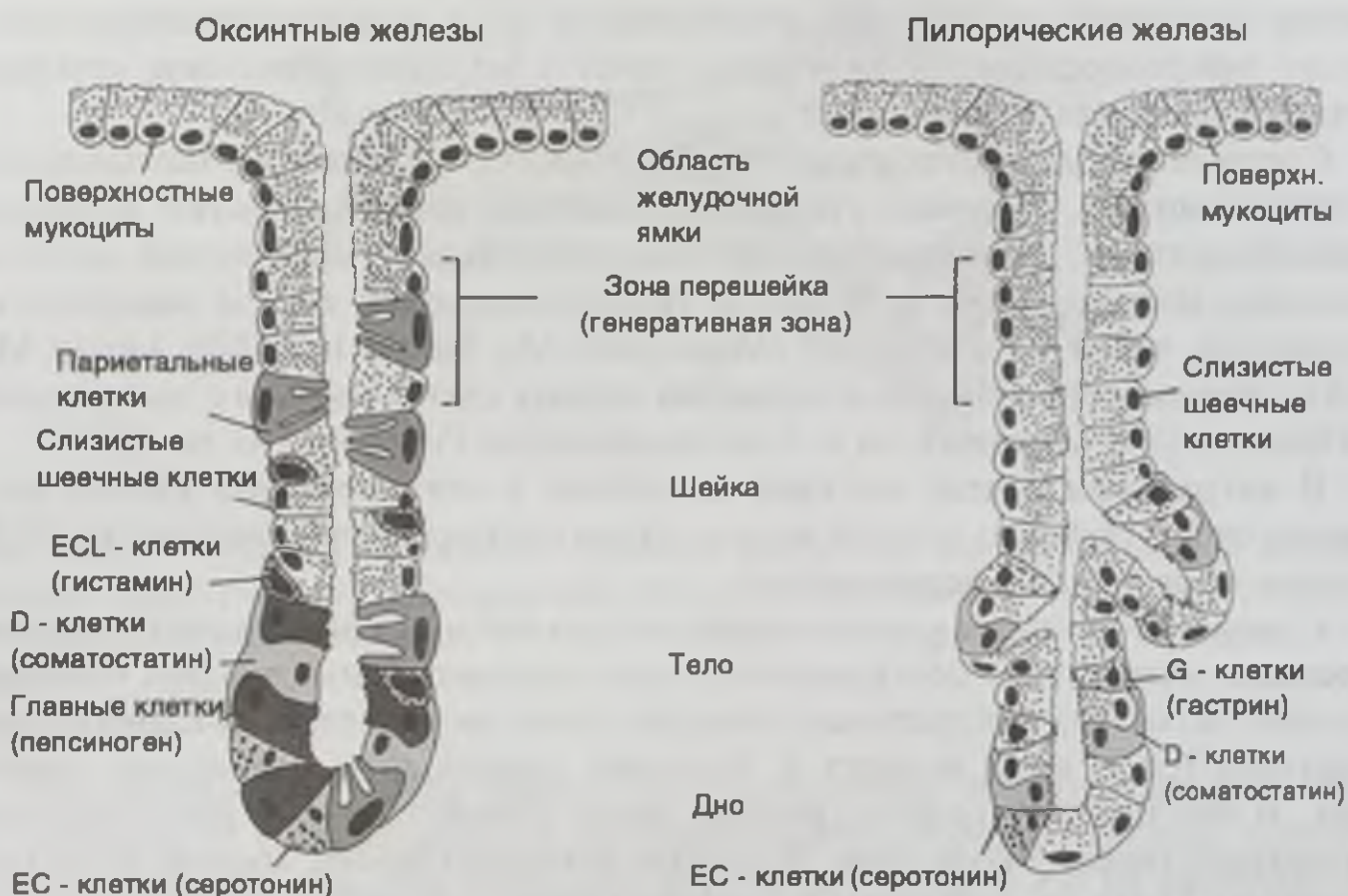


Рис. 1.20. Оксинтные и пилорические железы желудка (модифицировано по Schubert M.L. et al., 2008)

Шейка главных желез короткая и выстлана слизистыми шеечными клетками, промежуточными и единичными париетальными клетками, содержащими ШИК-положительный материал. Тело фундальных желез состоит в основном из париетальных клеток, в которых отсутствует ШИК-положительный материал, главных клеток, добавочных мукоцитов и эндокриноцитов (Feldman M., 1989). В концевых отделах главных желез основная доля клеточного состава принадлежит главным клеткам.

Вторая интермедиарная зона шириной не более 2 см соответствует преддверию антрального отдела. В данной зоне уменьшается количество и размер желез, а в промежуточных клетках шеек увеличено количество митозов. В концевых отделах желез разбираемой переходной зоны основная доля клеточного состава принадлежит уже не главным клеткам, а мукопродуцирующим. В париетальных клетках, так же как и в подобных glanduloцитах первой интермедиарной зоны, обнаруживается ШИК-положительный материал.

Пилорические железы (см. рис. 1.20) локализируются в области привратника, открываясь в крупные и глубокие желудочные ямки антрального отдела. Количество желез заметно растет по мере приближения к луковице ДПК. Клеточный состав представлен промежуточными, париетальными и эндо-

кринными клетками, в том числе G-клетками, продуцирующими гастрин. По мере близости к ДПК количество париетальных клеток уменьшается.

Слизистые шеечные клетки располагаются в зоне впадения желудочных желез в желудочные ямки (устьев желез), гранича с поверхностными мукоцитами желудка. Данные клетки имеют обычно небольшие размеры и различную форму (овальная, кубическая, треугольная и т.п.), апикальная поверхность имеет микроворсинки. Ядра клеток лежат у их основания, они крупные и имеют неправильную форму.

Среди шеечных клеток часто обнаруживаются экземпляры, находящиеся в стадии митоза. Принято считать, что именно шеечные клетки являются эпителиоцитами, дающими начало поверхностным и железистым клеткам желудка, мигрирующим в процессе дифференцировки как на поверхность слизистой, так и на дно желез (Matsuyama M., Suzuki H., 1970; Lipkin M., 1987). Высокая способность к миграции данных клеток связана с экспрессией на базальной мембране α -2 и α -3 цепей ламинина (Virtanen I. et al., 1995).

В антральном отделе желудка способные к пролиферации клетки располагаются в глубоких отделах желез, откуда мигрируют на поверхность СОЖ и далее проходят дифференцировку.

Слизистые шеечные клетки отличаются по внешним признакам от поверхностных мукоцитов. Все поверхностные мукоциты синтезируют большие количества вязких нейтральных гликопротеинов, и эти гликопротеины транспортируются в виде везикул к большим апикальным слизистым гранулам. В шеечных мукоцитах гранулы менее плотные, и они располагаются преимущественно около ядра. Шеечные мукоциты имеют хорошо развитый комплекс Гольджи, рибосомы и умеренно развитый грубый эндоплазматический ретикулум. Слизистые шеечные клетки содержат, кроме нейтральных гликопротеинов, и растворимый кислый гликопротеин, сиало- и сульфатированные формы, появляющиеся при гиперсекреции HCl (Аруин Л.И. и др., 1998; Spicer S.S. et al., 1967, 1978). Последнее очень важно для дополнительной защиты данной генеративной зоны СОЖ. Интенсивность ШИК-реакции в данных клетках меньше, чем в клетках поверхностного эпителия желудка.

Функции шеечных мукоцитов далеко не ограничиваются продукцией слизистых компонентов и поддержанием клеточного обновления. Известно, что данные клетки продуцируют простагландины, спазмолитический полипептид, ингибитор панкреатической секреции трипсина, пепсиноген I и др. (Аруин Л.И. и др., 1998).

Добавочные мукоциты имеют низкопризматическую конфигурацию с несколько усеченным основанием, апикальный отдел имеет микроворсинки. Локализуются данные клетки в области тела главных желез, накапливая в своей апикальной части округлые или овальные мукоидные гранулы (рис. 1.21). Компактное ядро добавочных мукоцитов находится в базальной области, выше которого располагается комплекс Гольджи, содержащий цистерны, мелкие пузырьки и вакуоли. Митохондрий немного. Шероховатый эндоплазматический ретикулум развит меньше, чем в главных клетках. Считается, что добавочные клетки способны к митотическому делению и являются переходными клетками от недифференцированных эпителиоцитов к главным клеткам, это подтверждается тем фактом, что, помимо слизи (резкоположи-

гельная ШИК-реакция, умеренная реакция на нейтральные мукополисахариды), данные клетки синтезируют и пепсиноген. Кроме пепсиногена, добавочные мукоциты продуцируют липазу и карбоангидразу.

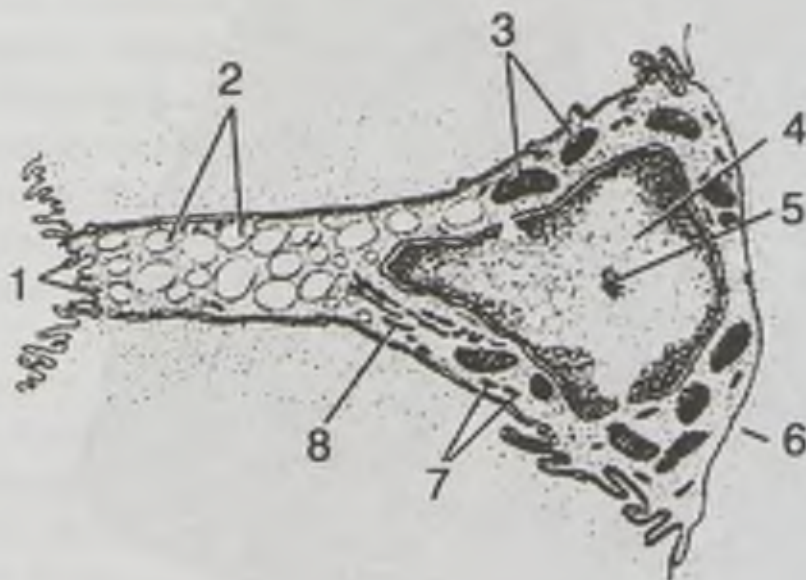


Рис. 1.21. Ультрамикроскопическое строение добавочной клетки оксинтной железы желудка (<http://nsau.edu.ru/images/vetfac/images/ebooks/histology/histology/r5/t24.html>): 1 — клеточные микроворсинки; 2 — гранулы слизистого секрета; 3 — митохондрии; 4 — ядро; 5 — ядрышко; 6 — базальная мембрана; 7 — шероховатый эндоплазматический ретикулум; 8 — аппарат Гольджи

Промежуточные клетки имеют призматическую форму, базофильную цитоплазму и микроворсинки на апикальной стороне. Данные клетки характеризуются тем, что выделяют мукоидный секрет, а в их цитоплазме обнаруживаются нейтральные мукополисахариды. Главной особенностью данных клеток является их практически постоянная митотическая активность. Клетки содержат большое количество секреторных гранул и вакуолей, хорошо развитый комплекс Гольджи, а в основании клеток находятся многочисленные каналцы эндоплазматического ретикулума и митохондрии. Антральные мукоциты продуцируют также, кроме слизи, пепсиноген II.

Главные клетки, вырабатывающие пепсиноген и лептин, локализируются в базальных отделах фундальных желез, в области дна и тела желудка (Bado A. et al., 1998). Форма главных клеток кубическая или трапециевидная (см. рис. 1.22 и 1.23 на цветной вклейке) с наличием на апикальной мембране микроворсинок. Цитоплазма данных клеток имеет базофильную окраску за счет выраженной грубой сетчатой структуры, занимающей все пространство клетки и содержащей в ячейках над ядром и в апикальной части клетки плотные секреторные гранулы профермента, выделяемого в просвет железы путем экзоцитоза. Клетки содержат много рибонуклеиновой кислоты (РНК) и кислой фосфатазы. Деление для главных клеток нехарактерно. Ядро овальной формы располагается в базальной части клетки, как правило, оттеснено секреторными гранулами. Главные клетки содержат развитый эндоплазматический ретикулум и связанный с последним комплекс Гольджи. Кроме пепсиногена I и II, в главных клетках обнаруживаются липаза, стабильная в кислой среде, и прохимозин, катализирующий гидролиз пептидов казеина.

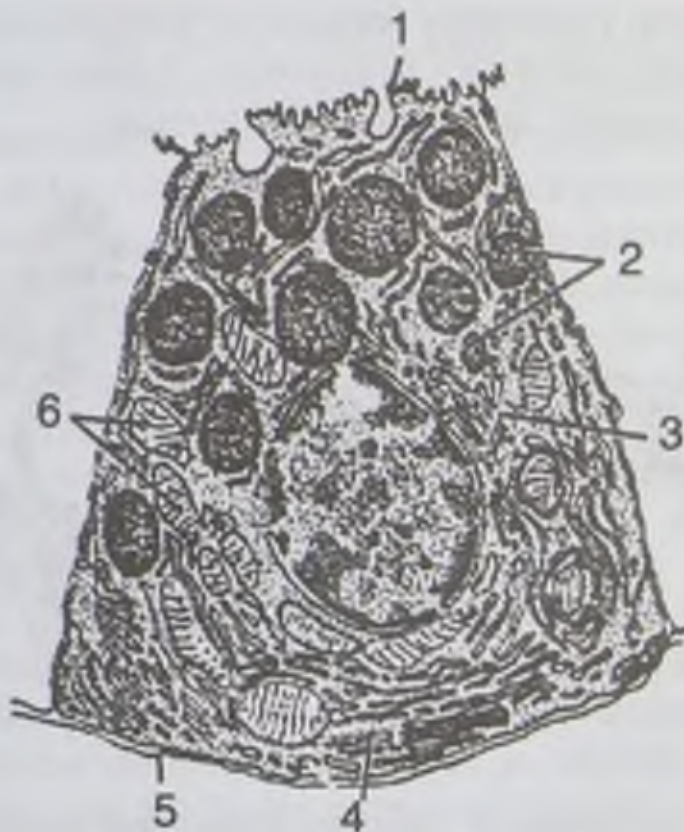


Рис. 1.22. Ультрамикроскопическое строение главной клетки оксинтной железы желудка (<http://nsau.edu.ru/images/vetfac/images/ebooks/histology/histology/r5/t24.html>): 1 — клеточные микроворсинки; 2 — гранулы зимогена; 3 — аппарат Гольджи; 4 — шероховатый эндоплазматический ретикулум; 5 — базальная мембрана; 6 — митохондрии

Париетальные (обкладочные) клетки (*cellula parietalis*) (синонимы: обкладочная клетка, glanduloцит, оксинтная клетка) имеют большие размеры (около 25 μm) и отличную от других эпителиоцитов желудка округлую или трапециевидную форму (рис. 1.24) с широким основанием, расположенным на базальной мембране, и со светлой, равномерно зернистой цитоплазмой (Berger E.H., 1934). Наименование данных клеток — *париетальные* — связано с тем, что их расположение в железе смещено, как бы вытеснено к наружной, внешней, париетальной части железы, а их секрет выделяется в узкий проток, образованный латеральными поверхностями соседних клеток, соединяющийся с просветом железы (Helander H.F. et al., 1986). Париетальные клетки располагаются одиночно, в основном в средней части секреторного отдела желез, в окружении базальных поверхностей главных и добавочных клеток. Наибольшей активностью по продукции СК обладают париетальные клетки, расположенные в поверхностных отделах фундальных желез (Jiang X.Y. et al., 2002).

На долю обкладочных клеток приходится более 40% массы от всех эпителиоцитов СОЖ, а их число колеблется в пределах миллиарда, причем наибольшая плотность париетальных клеток обнаруживается в теле желудка, до 80 000 на mm^3 (Naik S.R. et al., 1971). У лиц женского пола париетальных клеток на 29% меньше, чем у мужчин¹, а у 20% здоровых лиц обкладочные клетки локализуются не только в фундальном, но и в пилорическом отделе желудка. Кроме того, при гиперхлоргидрии высокоактивными становятся

¹ У мужчин число обкладочных клеток в пределах 1–1,26 млрд, у женщин варьирует от 0,69 до 0,91 млрд.

обкладочные клетки, не только расположенные в верхних отделах фундальных желез, но и клетки, залегающие в их глубине (Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А., 1998). Указанные особенности могут объяснить причину гиперхлоргидрии у ряда пациентов, носящую, по-видимому, генетический характер.

Период жизни у париетальной клетки разный в зависимости от вида живого организма. Так, у мышей физиологический цикл оксинтной клетки составляет 54 дня, а у крыс — в три раза дольше (Joseph I.M. P. et al., 2003).

На апикальной поверхности париетальной клетки, обращенной в просвет железы, в покое имеется небольшое количество микроворсинок, а сама поверхность гладкая.

В цитоплазме клеток в период относительного секреторного покоя¹ определяются внутриклеточные каналулы и тубуловезикулы (см. рис. 1.24). Последние представляют собой шаровидные или трубчочкообразные образования небольшого (около 0,2 мкм) размера, занимающие до 11% объема glanduloцита. В фазу покоя (базальной секреции) в тубуловезикулах содержится основная масса протонных помп, и только небольшая их часть встроена в каналулярные образования, выделяя базальную фракцию HCl (Smolka A. et. al., 1983).

Каналулы образуются вследствие инвагинации апикальной мембраны клетки, открывающейся в просвет главных желез. В фазе секреторной активности количество внутриклеточных секреторных каналукул резко и быстро, в течение нескольких минут после стимуляции, возрастает, а тубуловезикулы практически исчезают, встраиваясь вместе с протонными помпами в каналулы. При этом количество микроворсинок и вдавлений между ними на поверхности каналукул увеличивается, что значительно (до 75%) увеличивает поверхность данных мембранных образований, выделяющих соляную кислоту (Forte T.M. et al., 1977; Forte J.G. et al., 1983; Helander H.F. et al., 1972; 1986; Ito S., 1987; Helander H.F., Keeling D.J., 1993). Таким образом, в фазу секреции происходит своеобразная транслокация тубуловезикул в каналу-



Рис. 1.24. Ультрамикроскопическое строение париетальной (обкладочной) клетки оксинтной железы желудка (<http://nsau.edu.ru/images/vetfac/images/ebooks/histology/histology/r5/t24.html>): 1 — каналулы; 2 — митохондрии; 3 — десмосома; 4 — базальная мембрана; 5 — аппарат Гольджи; 6 — ядро; 7 — гладкий эндоплазматический ретикулум; 8 — клеточные микроворсинки; 9 — тубуловезикулы

¹ Париетальные клетки у человека практически всегда активны, но в межпищеварительный период их активность минимальна (базальная секреция).

лы. В фазу покоя тубуловезикулы вновь заполняют внутреннее пространство оксинтных клеток, причем реверсия протекает намного дольше секреторной метаморфозы (около 2 ч) (Gilbert A.J., Hersey S.J., 1982).

Кроме внутриклеточных канальцев, присутствуют и межклеточные канальцы, открывающиеся в просвет железы. В целом данная сеть внутриклеточных и межклеточных секреторных канальцев, связанных с просветом железы в активную фазу секреции, значительно увеличивает секреторную поверхность обкладочных желез при активизации секреции водородных ионов.

Париетальные клетки содержат большое количество митохондрий (до 40% всех плотных внутриклеточных структур), заполняющих одну треть пространства внутри клетки и располагающихся преимущественно вблизи секреторных канальцев. Такое количество митохондрий обусловлено необходимостью осуществления основного рода их деятельности — высокоэнергетического механизма продукции СК (Helander H.F., Hirschowitz B. I., 1972; Ito S., Schofield G.C., 1974; Lorentzon P. et al., 1990).

В париетальных клетках также много рибосом, что в комплексе с высокой активностью оксидоредуктаз, в свою очередь, свидетельствует о высокой метаболической активности данных клеток, обеспечивающей энергией механизм продукции СК против высокого электрохимического градиента (Ito S., 1987).

Париетальные клетки имеют одно, два или несколько светлых ядер, располагающихся центрально. В цитоплазме содержатся мелкие ацидофильные гранулы и вакуоли. Клетки содержат гликоген. Аппарат Гольджи и эндоплазматический ретикулум развиты слабо. В апикальной части клеток обнаружены АТФаза, 5-нуклеотидаза, кислая и щелочная фосфатазы, высокая активность карбоангидразы, участвующей в процессе образования и секреции водородных ионов.

Миллиард париетальных клеток в течение часа секреции выделяют в среднем 23 ммоль HCl. Максимальный часовой объем секреции СК у мужчин 22–29 ммоль, у женщин — 16–21 ммоль. (Коротько Г.Ф., 2009).

Кроме СК, париетальные клетки секретируют так называемый внутренний фактор — гликопротеин, состоящий из 340 аминокислотных остатков, с молекулярной массой около 44 кДа, необходимый для всасывания витамина B_{12} в тонкой кишке, в секреции которого, подобно HCl, участвуют тубуловезикулярный механизм, а также гастрoferрин, необходимый для всасывания железа, и, по некоторым данным, лептин (Mih H. et al., 2000).

Эндокриноциты (рис. 1.25) ранее наименовались энтерохромаффинными (аргентаффинными) и аргирофильными клетками (по особенностям окрашивания). Эндокриноциты включают гранулы, дающие хромаффинную реакцию на полифенолы, аминифенолы и ортофенолы, но сегодня данные клетки определяются лучше всего иммуноцитохимическими методами, позволившими идентифицировать значительное количество данных клеток (Grube D., Forssmann W.G., 1979; Ito S., 1987). Объем всех эндокринных клеток в слизистой оболочке кислотопродуцирующей зоны желудка человека составляет $1,2 \pm 0,4\%$ общего объема эпителия слизистой (Bordi C. et al., 2000).

Эндокринные клетки в слизистой оболочке желудка, двенадцатиперстной и толстой кишки впервые описаны Н.К. Кульчицким в 1897 г. В настоящее время эндокриноциты обнаруживаются в структуре многих тканей, в частно-

сти в ПЖ, желчевыводящих путях и т.д. Особенно много энтерохромоаффинных клеток в области крипт тонкой кишки.

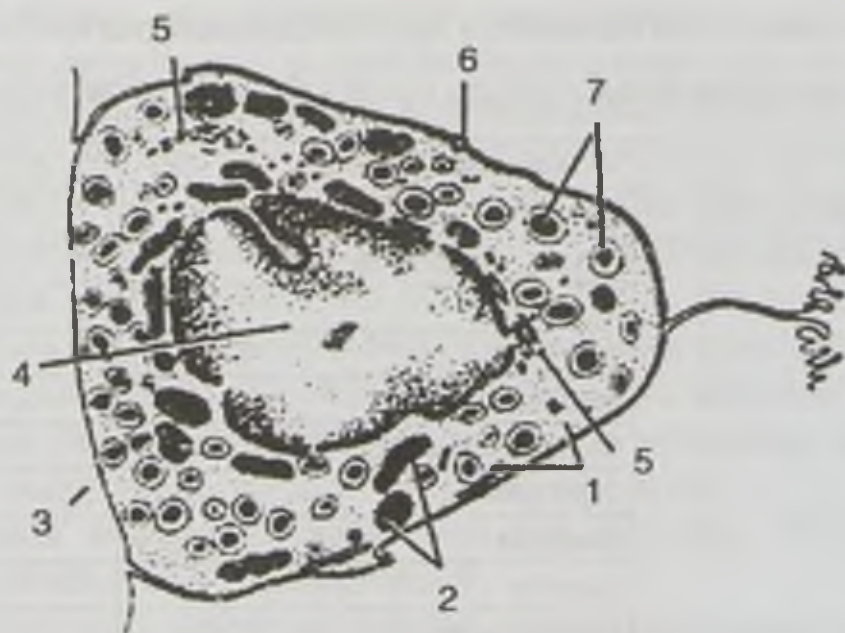


Рис. 1.25. Ультрамикроскопическое строение эндокриноцита оксинтной железы желудка (<http://nsau.edu.ru/images/vetfac/images/ebooks/histology/histology/r5/t24.html>): 1 — эндоплазматический ретикулум; 2 — митохондрии; 3 — базальная мембрана; 4 — ядро; 5 — аппарат Гольджи; 6 — десмосома; 7 — аргентаффинные гранулы

В желудке большинство эндокринных клеток локализируются в эпителиальном слое желез, а также и в собственном слое слизистой оболочки (Аруин Л. И. и др., 1987; Stachura J. et al., 1981; D'Adda T. et al., 1988), входя в состав нейроэндокринных структур метасимпатической нервной системы ЖКТ (см. гл. 1.4). В кислотообразующей зоне слизистой желудка эндокринные клетки дискретно распределены в эпителии желез желудка. При этом в покровно-ямочном эпителии они встречаются очень редко.

Данные клетки относятся к гастроэнтеропанкреатической эндокринной системе, являющейся самым большим и наиболее сложным эндокринным органом в теле человека (Dayal Y., 1991). Эндокриноцитов насчитывается от 16 до 20 различных субпопуляций (Sjolund K. et al., 1983; Lewin K.J., 1986), причем желудок и двенадцатиперстная кишка содержат подавляющее количество различных их типов (табл. 1.1), а в каудальном направлении плотность заселения эндокриноцитами слизистой прогрессивно уменьшается (Grossman M.I., 1981; Dayal Y., 1991).

Все эндокриноциты, несмотря на их многообразие по производимым продуктам, происходят от общей стволовой клетки.

Данные клетки относят к виду рецепторно-секреторных, выделяющих гормоны (в том числе, по-видимому, и экзокринно, в просвет желез) в ответ на химические раздражители и рН среды.

Эндокриноциты желудка отличаются треугольной формой (см. рис. 1.25). У клеток, достигших своей узкой апикальной поверхностью просвета желез (клетки открытого типа), обнаруживаются апикальные цитоплазматические выросты, проецирующиеся в просвет желез, микроворсинки и многочисленные пиноцитотические пузырьки. Эндокринные клетки, принадлежащие к «открытому» типу, преимущественно располагаются в антральном отделе желудка.

Данные клетки реагируют на изменения физического или химического состава содержимого желудка. Секреторные гранулы в этих клетках располагаются в базальной цитоплазме или базальных цитоплазматических отростках.

Таблица 1.1. Гастроинтестинальные пептиды (типы клеток, виды пептидов, топография)

Эндокринные клетки		
Отдел ЖКТ	Вид пептида	Тип клеток
Желудок	Гастрин, энкефалины	G
	SS	D
	VIP	D ₁
	Глюкагон	A
	Гистамин, субстанция P	ECL
	Серотонин	EC
	Бомбезин	P
	Секретин	S
	Метэнкефалин	Y
ДПК	Гастрин	G
	SS	D
	Холецистокинин	I
	Секретин	S
	Глюкозозависимый инсулиотропный пептид (GIP)	K
	Мотилин	M
Тощая кишка	SS	D
	Секретин	S
	GIP	K
	Мотилин	M
Подвздошная и толстая кишка	Энтероглюкагон	L
	Пептид YY (PYY)	L
	Нейротензин	N
	SS	D
Поджелудочная железа	Инсулин	B
	Глюкагон	A
	Панкреатический полипептид	D2 (F)
	Соматостатин	D

Эндокриноциты закрытого типа обычно не достигают просвета, а секретуют свои гранулы в кровь через базальную мембрану и стенки капилляров, оказывая как местное (паракринное) действие на соседние клетки желез, так и на отдаленные структуры через кровоток (эндокринный механизм). Данные клетки получают информацию через физическое воздействие (растяжение органа, воздействие давлением, температурой, а также через кровь). Будучи вовлеченными в паракринные регуляторные механизмы, эндокриноциты закрытого типа мало зависят от влияния физико-химических стимулов содержимого желудка, а действуют как медиаторы стимулов от нервов и кровеносных сосудов. Высокая ферментативная активность на соседних поверхностях эндокринных и неэндокринных клеток и межклеточные соединения указывают, что их взаимодействия более сложны, чем просто паракринные эффекты.

Вместе с тем осуществлять паракринные функции помогают цитоплазматические выросты эндокриноцитов, соприкасающиеся или проходящие через базальную мембрану, достигая капилляров и нервных окончаний.

Помимо эндокриноцитов, расположенных в структуре оксинтных желудочных желез, гормональные клетки, сгруппированные в агрегаты, могут располагаться в собственной пластинке слизистой оболочки кислотообразующей зоны желудка. При этом они образуют комплексы, тесно ассоциированные с нервными волокнами и шванновскими клетками. В указанных комплексах преобладают P-клетки, ультраструктурно сходные с теми, что располагаются внутри оксинтных желез. Одновременно обнаруживаются и комплексы эндокриноцитов, не ассоциированных с нервными структурами слизистой оболочки.

Классифицируются эндокринные клетки в основном по особенностям секреторных гранул и содержащемуся в них веществу.

Паракринный механизм характерен для D-, D₁-, ECL- и EC-клеток, а для G-, A- и S-клеток — эндокринный.

G-клетки (26% всех эндокриноцитов), вырабатывающие гастрин, основной стимулятор париетальных клеток, — классические эндокриноциты открытого типа, имеют характерную грушевидную форму с узкой апикальной поверхностью, покрытой микроворсинками, локализующиеся в верхних, средних и нижних (главным образом) отделах пилорических желез. Апикальная мембрана может содержать мембранные рецепторы, которые реагируют на ароматические аминокислоты, поступающие с пищей (Lichtenberger L.M. et al., 1982; Del Valle J., Yamada T., 1989). Кроме того, данные клетки активизируются при растяжении антрального отдела желудка. Наиболее мощным стимулом секреции и пролиферации G-клеток является ахлоргидрия в результате атрофического гастрита, в том числе ассоциированного с инфекцией *H. pylori*, или фармакологической супрессии секреции кислоты с помощью ингибиторов протонной помпы (ИПП). Мощными медиаторами, стимулирующими G-клетки, являются бомбезин и гастрин-высвобождающий пептид.

Крупное ядро G-клеток располагается в базальном отделе эндокриноцита. Там же обнаруживаются эндокринные гранулы округлой формы с содержимым различной электронной плотности. На ультраструктурном уровне наиболее типичной и диагностически значимой моделью является присутствие вакуолизированных гранул с флокулярным содержимым низкой или средней плотности с превалированием популяции округлых, плотных компактного типа гранул, располагающихся в тесной близости к аппарату Гольджи. Плотная сердцевина гранул хранит прогастрин, тогда как зрелые промежуточной или низкой плотности гранулы являются местами депонирования основного активного продукта расщепления прогастрина — гастрина 17 и гастрина 34, а интактные предшественники отсутствуют. Предполагается, что высвобождение гастрина из гранул происходит в цитоплазму и отсюда в кровоток путем эмиоцитоза. Однако при соответствующей стимуляции гастрин может высвобождаться из гранул и с помощью механизма экзоцитоза (Greider M.H. et al., 1972; Orci L., 1977; Bordi C. et al., 2000).

Помимо специфической иммунореактивности, в отношении гастрина G-клетки экспрессируют и ряд других пептидов, включая пептид YY (PYY), нейротензин, вазоактивный интерстициальный полипептид (VIP), адрено-

кортикотропный гормон (АКТГ), и пр. производные гена проэнкефалина, ксенопсин и hCG- α . Функциональное значение этих иммунореактивностей неизвестно. G-клетки способны к саморепликации.

ЕС (*entero-chromaffin*)-клетки синтезируют 5-гидрокситриптамин (5-НТ), тахикинины, опиоиды, адреномедуллин, натрийуретический пептид и характеризуются плеоморфными и плотными гранулами, часто палочковидной формы (Hirsch A.V. et al., 2003; Gower W.R. et al., 2003). Кроме того, в них могут содержаться гранулы с двухфазной внутренней структурой с высокоосмиофильной сердцевиной. Оба компонента этих гранул содержат 5-НТ.

ЕС-клетки кислотообразующей области желудка являются эндокриноцитами открытого типа с базально расположенным светлым ядром овальной формы и апикальными отростками, достигающими просвета желез, иногда соседних желез (коммуникативные отростки).

Данные эндокриноциты располагаются во всех отделах желудка с некоторым преобладанием в кардии и в дистальном отделе желудка. При этом их значительно больше в проксимальной антральной слизистой, чем вблизи привратника. ЕС-клетки, локализуясь в антральном отделе, концентрируются в базальной части слизистой в виде тонких клеток, растянутых вдоль базальной пластинки дна антральных желез. У клеток отсутствуют выпячивания в сторону просветов, и они имеют богатую контактную систему с другими ЕС-клетками, образуя подобие синцития, что указывает на синхронизацию функции этих клеток. Данные отличия в форме и расположении этих клеток от таковых в кислотообразующей области желудка свидетельствуют и об их функциональных отличиях.

ЕС-клетки являются самой большой популяцией эндокринных клеток желудка и кишечника, участвуя главным образом в модуляции желудочно-кишечной моторики.

ЕСL-клетки (энтерохромоаффиноподобные) вырабатывают гистамин, один из трех главных стимуляторов кислотообразования париетальными клетками (Prinz C. et al., 1993; Chen D. et al., 1999).

Кроме того, данные эндокриноциты вырабатывают субстанцию Р и панкреастатин, который получается из хромогранина А. Стимулятором последнего процесса является гастрин. Кроме того, существуют исследования, в которых утверждается, что энтерохромоаффиноподобные клетки секретируют также калбиндин, основной фактор роста фибробластов и трансформирующий фактор роста α (TGF α), гликопротеиновые гормоны (Walduma H.L. et al., 1998).

На ультраструктурном уровне характерным признаком ESL-клеток является присутствие связанных с мембраной секреторных пузырьков (120–300 μ м у человека), содержащих небольшое плотное эксцентричное ядро. Присутствуют также секреторные гранулы 25–200 μ м в диаметре.

Превалируя в кислотообразующей зоне слизистой, ESL-клетки контролируются циркулирующим гастрином, который стимулирует как секрецию, так и пролиферацию. Вызванная гастрином реакция характеризуется быстрым (в течение минуты) высвобождением секреторных продуктов, сопровождаемым активацией ферментов и гипертрофией клеток и их органелл, вовлеченных в синтез и процессинг выделяемого гормона (от часа до одного дня), и пролиферацией клеток (в течение недели).

ЕСL-клетки располагаются в тесном контакте с главными и обкладочными клетками, в оксинтных железах фундального отдела желудка, составляя около 1% всего клеточного массива кислотопродуцирующей области желудка и 35% всех нейроэндокринных клеток желудка здорового человека (Becchi P. et al., 1995; Andersson K. et al., 1996). У здорового человека 0,1 мм² слизистой оболочки антральной части желудка содержит около 6 ЕСL-клеток.

ЕСL-клетки являются типичными клетками закрытого типа, которые не сообщаются с просветом железы и имеют длинные эндоплазматические выросты, достигающие соседних клеток. Выделяемый данными клетками гистамин по паракринному механизму стимулирует обкладочные клетки (Nakanson R. et al., 1992).

Гистамин синтезируется в клетках из гистидина с помощью гистидин-конвертирующего фермента гистидин-декарбоксилазы. Гистидин-декарбоксилаза и вновь сформированный гистамин первоначально располагаются в клеточном цитозоле. При активации клетки гистамин переносится в секреторный компартмент под контролем VMAT-2 (vesicular monoamine transporter-2), белка, активно экспрессируемого центральными и периферическими нейронами, и ЕСL-клетками. Гистаминсодержащие везикулы и/или гранулы прикрепляются к плазматическим мембранам с помощью экзоцитотических белков везикулярных и плазматических мембран, взаимодействующих друг с другом и формирующих комплексы, что позволяет мембранам сливаться и осуществлять экзоцитоз при притоке повышенных концентраций Ca⁺⁺. Экзоцитотические белки в ЕСL-клетках представлены синаптофизинном, синаптотагмином III, синаптобревином II, синтаксином, CSP, SNAP-25 и Munc-18 (Bordi C. et al., 2000). Электрон-прозрачный компонент секреторных везикул является местом депонирования гистамина, а плотное ядро секреторных гранул содержит CgA, анионный белок, повсеместно экспрессирующийся в эндокринных клетках и играющий роль упаковщика секреторных продуктов в клетках. Среди пептидных продуктов, происходящих из CgA и играющих важную роль в ЕСL-клетках, особо следует выделить панкреастатин, ингибирующий секрецию париетальных клеток. Плотное ядро гранул ЕСL-клеток человека также содержит α -субъединицу хорионального гонадотропина человека (hCG- α), функционально неактивную часть молекулы гормона, общую с другими гликопротеиновыми гормонами. Экспрессия hCG- α отсутствует в ЕСL-клетках в норме и обычно ассоциирована с гипергастринемией.

Еще одним продуктом ЕСL-клеток является кальций-связывающий белок — калбиндин (28 кДа). Данный белок, по-видимому, участвует в регуляции гомеостаза кальция.

Основной эффект фактора роста фибробластов в ЕСL-клетках связан, по-видимому, с ингибирующей активностью в ответ на спонтанный и индуцированный цитокинами апоптоз. Кроме того, ЕСL-клетки экспрессируют еще один ингибитор апоптоза, BCL-2. Данный агент повышает жизнеспособность клеток, мигрирующих из генеративной зоны в область дна желез. Его экспрессия не зависит от уровня циркулирующего гастрин. Гастрин, действующий через ССК-В рецепторы, регулирует также экспрессию гена

regla, указывая тем самым на то, что данный белок может функционировать аутокинно, поддерживая дифференцированный фенотип ECL-клеток.

ECL-клетки можно также рассматривать как потенциальный источник факторов MEN-1 и TGF- α (Bordi C. et al., 2000).

Экспериментально также установлено, что у крыс и людей имеются специальные энтерохромоафиноподобные клетки, содержащие в больших гранулах гистамин, располагающиеся в собственном слое слизистой рядом с обкладочными клетками (Soll A. H. et al., 1981). Кроме того, гистамин продуцируют и тучные клетки, причем на их долю у человека приходится основная доля продуцируемого гистамина.

D-клетки секретируют SS, являющийся антагонистом гастрина. SS-продуцирующие клетки характеризуются округлыми и большими (200–400 μ m) гранулами с гомогенной сердцевиной средней плотности с компактно расположенными мембранами. Большие молекулы-предшественники SS-28 накапливаются избирательно в незрелых гранулах аппарата Гольджи, тогда как зрелые гранулы содержат преимущественно продукты расщепления SS-28. SS-28 и SS-14 обнаруживаются как в панкреатических, так и желудочных D-клетках, но не в D-клетках тонкого кишечника.

D-клетки — эндокриноциты закрытого типа, локализованы в железах всех отделов, в основном антрального и фундального отделов желудка, часто соседствуя и взаимодействуя с помощью длинных цитоплазматических отростков, подобных таковым у нейронов, с гастринпродуцирующими клетками, ECL-клетками, эндокриноцитами других видов, париетальными и главными клетками (Larsson L. I. et al., 1979; Vuuyuru L. et al., 1995). Характерной особенностью является наличие антероградного транспорта продуктов коммуникативных клеток в эти отростки (Bordi C. et al., 2000). Расположение D-клеток в нижней половине оксинтных желез параллельно с главными клетками свидетельствует о более тесном контакте с последними, чем с париетальными клетками. Влияние SS на секрецию кислоты париетальными клетками, по-видимому, обеспечивается иным механизмом, а не прямым межклеточным контактом. Возможно, SS высвобождается через циркуляторные каналы, контролируя функцию выделения гистамина ECL-клетками (Schubert M. L. et al., 1987; 1989; Makhlouf G. M., Schubert M. L., 1990).

Антральные SS-продуцирующие D-клетки желудка человека соотносятся с G-клетками как 18:10. Их распределение следует распределению G-клеток. Предполагается, что с помощью межклеточных контактов D-клетки ингибируют G-клетки, используя отростки как пути удаленного высвобождения SS вблизи мишеней G-клеток. Однако, как указано, прямого контакта как между перикариями тел соседних D- и G-клеток, так и отростками D-клеток не обнаруживается, кроме того, между эндокриноцитами присутствуют тонкие выпячивания незндокринных клеток, препятствующие непосредственному контакту (Bordi C. et al., 2000). Отростки заканчиваются на капиллярах, что, возможно, свидетельствует об участии локальной циркуляторной системы для транспорта секреторных продуктов D-клеток.

Физиологическая роль антральных D-клеток заключается в кислотно-зависимом механизме контроля высвобождения гастрина (Saffouri B. et al.,

1979; Schubert M.L., 1991). Кроме того, D-клетки также синтезируют амилин (Larsson L.-I. et al., 1979; Zaki M. et al., 2002).

A-клетки кислотообразующей зоны желудка являются глюкагон-продуцирующими клетками, идентичными с A-клетками панкреатических островков, не содержащими гистамина. У человека они обнаруживаются преимущественно во время эмбрионального периода. Кроме своего прямого влияния на обмен глюкозы в печени, энтероглюкагон, по-видимому, имеет отношение и к механизму секреции СК и пепсиногена. Двухфазная структура их гранул отражает разделение пептидов после расщепления больших проглюкагоновых молекул с глюкагоном в эксцентрическом плотном ядре. Данные гормонпродуцирующие клетки относятся к эндокриноцитам закрытого типа, не достигающим своей апикальной поверхностью просвета железы.

A-подобные клетки содержат плотные круглые гранулы диаметром 170–280 мкм. Это второй по частоте распространенности тип эндокринных клеток, много их в антральном отделе желудка. Они сходны с панкреатическими A-клетками, A-подобные клетки экспрессируют эндотелин A, грелин и обестатин. Грелин также секретируют и **G_r-клетки** (Asakawa A. et al., 2001; Yu P.L. et al., 2001; De la Cour C.D., 2001; Gower W.R. et al., 2003; Zhao C.M. et al., 2008).

D₁-клетки имеют пирамидальную или веретенообразную форму, располагаются одиночно и содержат сходные с D-клетками, но меньшего размера и более плотные гранулы. D₁-клетки локализуются в теле и пилорическом отделе желудка, ДПК, в ПЖ и секретируют VIP.

P-клетки — безотростчатые эндокриноциты небольших размеров с малыми (100–140 мкм) округлыми гранулами и плохо различимой сердцевинной средней плотности. Данные клетки широко распространены в кислотопродуцирующей зоне желудка и часто ассоциируются с париетальными клетками, подчас внедряясь в их цитоплазму. Их функция до конца неизвестна. Есть данные, что P-клетки вырабатывают бомбезин. Возможно, указанные эндокриноциты являют собой регрессивное состояние других типов клеток (Bordi C. et al., 2000).

S-клетки, продуцирующие секретин, обнаруживаются в пилорических железах желудка, имеют неправильную форму и секреторные гранулы, концентрирующиеся в базальном отделе клетки.

Существуют данные, что эндокриноциты могут вырабатывать одновременно несколько гормонов (Grossman M.I., 1981; Cetin Y., 1990). Так, например, G-клетки содержат, кроме гастрин, метэнкефалин и пептид, относящийся к гену кальцитонина (Forssman W. et al., 1988).

Частота обнаружения основных эндокриноцитов желудка в фундальном и пилорическом его отделах представлена в табл. 1.2.

Таблица 1.2. Частота обнаружения основных эндокриноцитов желудка в фундальном и пилорическом его отделах (Simonsson M. et al., 1988)

Фундальный отдел желудка	Пилорический отдел желудка
ECL-клетки 35%	G-клетки 49%
ЕС-клетки 25%	ЕС-клетки 29%
D-клетки 26%	D-клетки 19%
Прочие клетки 14%	Прочие клетки 3%

1.5.3.3. Базальная мембрана

Строение базальной мембраны (пластины) СОЖ не отличается специфичностью и подобно таковым в других тканях. Базальная подэпителиальная мембрана является своеобразной платформой, на которой располагаются поверхностные столбчатые эпителиоциты и клетки желудочных желез. Структуры мембраны имеют разный генез, как мезенхимальный, так и эпителиальный.

Базальная мембрана выглядит в световой микроскоп как гомогенная пластина, состоящая из слабоволокнистой сети, опирающаяся на внеклеточный матрикс. Более тонкой выглядит базальная мембрана под эндотелием сосудов.

Электронно-микроскопически базальная мембрана состоит из четырех слоев:

- базальной цитолеммы;
- светлой пластинки (электронно-прозрачного слоя);
- темной пластинки;
- фиброретикулярной пластинки.

Базальная цитолемма имеет толщину 7–9 нм, следующий за ней электронно-прозрачный слой, называемый светлой пластинкой, составляет промежуток до темной пластинки в 50–70 нм. Сама темная пластинка имеет, в свою очередь, толщину до 100 нм, а последний слой — до нескольких микрометров. Обычно в световой микроскоп бывает виден только последний слой, объединенный с темной пластинкой, общей толщиной около 100–150 нм. Темная пластинка содержит фибриллярные структуры, впаянные в однородный матрикс. В последнем слое находятся упорядоченно расположенные фибриллы коллагена IV, послойно ориентированного во взаимно перпендикулярных направлениях.

В базальной мембране найдены также коллаген V, проколлаген, неколлагеновые белки (высокомолекулярные гликопротеиды — ламинин и фибронектин, а также сульфатированные гликопротеины — энтактин и нидоген, связывающие ламинин с коллагеном IV). Помимо указанных субстанций, в структуре базальной мембраны обнаруживаются протеогликаны, содержащие гепарин-сульфат, участвующий в фильтрационных процессах (Timpl R., 1989; Paulsson M., 1992).

Гликопротеин фибронектин широко распространен во всех тканях, интерстиции и базальных мембранах разных видов клеток организма и служит для связи между поверхностью клеток с внеклеточными молекулами как в пределах мембраны, так и во внеклеточном матриксе (Carter W.G. et al., 1994). Располагается фибронектин в базальной мембране, главным образом со стороны соединительной ткани, связываясь с коллагеном IV.

Ламинин содержится в большей концентрации на стороне цитолеммы, будучи, как и фибронектин, адгезивным гликопротеидом матрикса, связывается как с рецепторными белками (интегринами) клеточных поверхностей, так и с коллагеном IV, обеспечивая вместе с фибронектином прочную связь клеток эпителия с внеклеточным матриксом.

Количество ламинина, а также пропорции его компонентов изменяются в течение дифференцировки и передвижения эпителиоцитов в процессе их созревания.

Базальная цитолемма содержит много круглых пор (фенестр) диаметром около 3 мкм (Komuro T., Hashimoto Y., 1990), через них некоторые эпителиальные клетки могут проникать своими отростками вплоть до собственной пластинки слизистой оболочки, где они контактируют с клетками иммунной системы. Кроме того, фенестры обеспечивают перемещение клеток иммунной системы между эпителиальным пластом и собственным слоем слизистой.

Закрепляют эпителиоциты к базальной мембране хемидесмосомы (полудесмосомы). Они соединяются с промежуточными тонофиламентами в цитоплазме, так же как и десмосомы, но состоят из одной половинки, диска прикрепления, содержащего десмоплакины I и II, расположенные вблизи базальной цитолеммы со стороны цитоплазмы. Хемидесмосомы богаты специфическими белками с молекулярной массой 230 и 500 кД, которые и обеспечивают саму связь.

Важную фиксирующую роль играет и второй, электронно-прозрачный, слой базальной мембраны. В данном слое обнаружено большое количество ионов Ca^{2+} и немного трудноперевариваемых белков. Удаление ионов кальция вызывает легкое отделение клеток от базальной мембраны, иллюстрируя роль данного микроэлемента в фиксирующем механизме клеток.

Элементы и субстанции базальной мембраны, кроме основной, фиксирующей функции, обладают значительными эффектами влияния на эпителий, включая воздействие на пролиферацию, межклеточные взаимодействия, перемещение, дифференцировку и, возможно, поддержание барьерной функции (Paulsson M., 1992; Strueli C.H. et al., 1995). Взаимодействие может осуществляться в том числе и через структуры, связанные с молекулами, организующими цитоскелет энтероцитов, например микронити актина. Этот процесс может включать и фосфорилиацию белков клеточного скелета (Albelda S.M., Buck C.A., 1990).

Через базальную мембрану также осуществляется динамическое взаимодействие эпителия с собственной пластинкой СОЖ и обратная связь — обеспечение питательной функции для эпителия, так как эпителий лишен собственных сосудов.

Базальная мембрана играет большое значение и в поддержании барьерной функции СОЖ.

1.5.3.4. Собственная пластинка слизистой оболочки и иммунная система желудка

Собственная пластинка слизистой оболочки (собственная оболочка), *lamina propria* или *tunica propria*, являет собой основу, строму, обеспечивающую основание, на котором покоится желудочный эпителий и вместе с базальной мембраной создает целостность покровному эпителию и клеточному составу желудочных желез, обеспечивает трофику эпителия, транспортную, иммунную и другие функции.

Собственная пластинка СОЖ представляет собой классическую ретикулярную ткань. Ее структура включает рыхлую соединительную ткань, тонкую сеть ретикулярных, коллагеновых и эластических волокон. Кроме того,

в состав собственной пластинки входят клеточные элементы, кровеносные, лимфатические сосуды, нервные волокна и их терминали.

Гистохимически собственная пластинка содержит основную субстанцию кишечной стромы — I и III типы коллагенов, фибронектин, тенасцин, гликозаминогликаны, гепарин, хондроитин сульфат и несультфатированную гиалуроновую кислоту.

Находящиеся в собственной пластинке лимфоидные элементы обеспечивают иммунную защиту организма.

В целом иммунная система в желудке развита меньше, чем в кишечнике. В ее состав входят: межэпителиальные лимфоциты (МЭЛ) и лимфоидная ткань собственной пластинки слизистой желудка (лимфоциты, плазматические клетки и лимфоидные фолликулы).

МЭЛ составляют отдельную совокупность лимфоцитов (Trejdosiewicz L. K., 1992). Считается, что данные клетки происходят из лимфоидных элементов собственного слоя, проникая из стромы через базальную мембрану. МЭЛ обнаруживаются в поверхностном эпителии фундального и пилорического отделов желудка, ямочном и шеечном эпителии между эпителиоцитами, ближе к базальной мембране, в базальной части эпителия. В целом МЭЛ в слизистой оболочке желудка в три раза меньше, чем таковых в слизистой ДПК.

Большинство МЭЛ презентуют антиген, идентифицированный антителом NML1 (CD103)¹ (Cerf-Bensussan N. et al., 1987). Эти клетки олигоклональные и относятся к CD1 семейству генов.

МЭЛ обычно лежат в основной части эпителия и имеют размеры от 3 до 11 мкм в диаметре, причем те, что >9 мкм, относятся к бластам. Данные клетки обладают небольшими плотными ядрами, контрастирующими с более бледными и везикулярными ядрами энтероцитов. МЭЛ обычно содержат немного цитоплазматических органелл и переменное количество малых неравномерно плотных азурофильных гранул (Marsh M., 1980). Данные клетки очень прочно закрепляются к окружающему эпителию и свободно мигрируют со своих мест (Dobbins W.O., 1986), известно также их маятникообразное движение между эпителием и собственным слоем слизистой, обеспечиваемое амёбовидными выпячиваниями клеточной оболочки (Toner P., Ferguson A., 1971).

Что касается функции МЭЛ, есть мнение, что данные клетки обладают свойствами натуральных киллеров или являются популяцией гранулированных эффекторных лимфоцитов, коммитированных к цитотоксической функции. МЭЛ либо уже активированы, либо быстро становятся такими, попав в эпителиальный слой. МЭЛ обладают свойствами Т-супрессоров/цитотоксических клеток (Т8), отличающих данные иммунокомпетентные клетки от лимфоцитов собственной пластинки СОЖ, являющихся Т-хелперами/индуцерами (Т4). После стимуляции МЭЛ вырабатывают интерферон и другие лимфокины, усиливающие продукцию IgA, что, в свою очередь, приводит к противодействию адгезии бактерий, прочих антигенов и токсинов к эпителиоцитам (Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А., 1998). Кроме того, МЭЛ участвуют и в регенераторных процессах.

¹ CD [от cluster of differentiation (произносится: си ди), кластер дифференцировки], с.и. дифференцировочные антигены.

В нормальной слизистой оболочке желудка (собственный слой) фундального отдела лимфоплазмоцитарная инфильтрация отсутствует и минимальна в антральном отделе. Инфильтрация представлена плазматическими клетками и лимфоцитами в соотношении 3 к 1, локализуясь в строме желудочных валиков и межъямочном пространстве.

В плазматических клетках собственного слоя желудка обнаруживаются все три класса иммуноглобулинов со значительным преобладанием IgA, являющегося составной частью секреторного иммуноглобулина-A (sIgA), обнаруживаемого как в собственном слое, на поверхности эпителия, так и в слое слизи, покрывающей эпителий, куда последний попадает путем трансцитоза через клетки эпителия. Секреторный иммуноглобулин-A является мощным защитным антивирусным и антибактериальным фактором, препятствующим их адгезии к эпителию слизистой.

Макрофаги агрегируются в собственной пластинке СОЖ в области вершечек желудочных валиков и в зоне шеек желудочных желез, причем в области шеек макрофагов значительно меньше, а в глубоких отделах макрофаги не обнаруживаются. В данных областях макрофаги контактируют с лимфоцитами, плазматическими и прочими клетками, ассимилируют остатки клеток после их апоптоза, а также участвуют в переносе антигенов иммунокомпетентным структурам и индукции защитных реакций.

В нормальной слизистой оболочке желудка **лимфоидные элементы (фолликулы)** обнаруживаются обычно в пилорическом отделе и не содержат светлых центров.

Кроме этого, в *lamina propria* обнаруживаются и тучные клетки (тканевые базофилы). Тучные клетки в норме обеспечивают локальный гомеостаз соединительной ткани, поддерживая ее основные структурно-функциональные параметры. Тучные клетки обычно располагаются рядом с мелкими кровеносными и лимфатическими сосудами, железами и под эпителиальным слоем, где осуществляют свои защитные функции. Тучные клетки имеют общее с базофилами и эозинофилами костномозговое происхождение. Тучные клетки в покое вырабатывают преформированные медиаторы (гистамин, серотонин, гепарин, хондроитин сульфаты, триптазу, химазу, гидролазу и другие ферменты), которые накапливаются в клеточных гранулах. Стимулированная тучная клетка, помимо того, вырабатывает вторичные, вновь генерированные медиаторы (простагландин D₂, фактор, активирующий тромбоциты, и другие агенты). Известна способность тучных клеток выделять медиаторы, главным образом гистамин, в ответ на взаимодействие антигенов с антителами на их поверхности.

В рыхлой соединительной ткани собственной оболочки встречаются **жировые клетки**, принимающие участие в трофике, энергообразовании и метаболизме воды, а также **адвентициальные клетки**, сопровождающие кровеносные сосуды. Последние, являясь малодифференцированными клетками, могут, по-видимому, превращаться в фибробласты, миофибробласты и жировые клетки. В собственном слое слизистой оболочки могут обнаруживаться и единичные эозинофилы.

За счет указанных структурных особенностей СОЖ обладает большой функциональной и регенераторной активностью.

1.5.3.5. Мышечная пластинка слизистой оболочки

Мышечная пластинка (*lamina muscularis mucosae*) расположена между подслизистым слоем и слизистой оболочкой. Структура мышечной пластинки представляет собой два-пять перекрещивающихся между собой под углом слоев мышечных клеток, окруженных волокнистой соединительной тканью. С мышечной пластинкой связаны мышечные элементы ворсинок.

1.5.4. Подслизистая оболочка желудка

Подслизистая основа (*taeae submucosa*) стенки желудка представлена более плотной соединительной тканью, сосудами, нервами и лимфоидными образованиями. Основное вещество соединительной ткани подслизистой основы состоит из большого количества коллагеновых и эластических волокон, ориентированных вдоль сосудов. Эта сеть является своеобразным сосудисто-волоконным каркасом, выполняющим опорную функцию. В ячейках данной сети находятся клеточные элементы, главным образом тучные и плазматические клетки, гистиоциты, лимфоциты, и иногда скопления жировых клеток.

Нервная система в подслизистом слое представлена в первую очередь вышеописанным нервным подслизистым сплетением Мейсснера, которое связано со сплетением Ауэрбаха и вегетативными симпатическими ганглиями сетью нервных волокон.

1.5.5. Пролиферация, дифференцировка и регенерация желудочного эпителия

«Регенерацией называется процесс восстановления тканей и органов, почему-либо потерпевших ущерб.

В принципе регенерация — нормальное биологическое явление, присущее всему животному и растительному миру.

Это один из важнейших факторов приспособительной эволюции организмов во внешней среде».

И. В. Давыдовский (1969).

Регенерация (лат. *regeneration* — возрождение, возобновление) в узком биологическом смысле — восстановление организмом утраченных частей тела, органов, тканей и клеток. Если смотреть шире и учитывать все процессы, так или иначе связанные с поддержанием определенной структуры биологических организмов, то можно сказать, что с помощью полноценной регенерации сохраняется генетически обусловленный и функционально оправданный плюрализм конечных его продуктов при едином плюоориентентном источнике. Другими словами, в основе поддержания жизни во всем ее многообразии лежит возможность воспроизводства из одной клетки путем *пролиферации* и *дифференцировки* всех биологических структур организма.

Таким образом, главными исполнительными механизмами процесса регенерации являются клеточная пролиферация и клеточная дифференци-

ровка. В обеспечивающие ее компоненты также входят: *миграция* клеток, *реструктуризация стромы* и *ангиогенез*. Кроме того, полноценная регенерация невозможна без тщательного контроля и выбраковки возможного клеточного брака. Таким своеобразным «ОТК-контролем» являются «*контрольные точки*», включающие механизм апоптоза клеток, который может и должен осуществляться при любых отклонениях продукта регенерации от генетической программы.

Различают *физиологическую, репаративную* и *патологическую* регенерацию. Под физиологической регенерацией понимают процесс обновления клеточного состава тканей организма на протяжении его жизни. Репаративная регенерация подразумевает восстановление клеток, тканей, структуры, целостности органов при их повреждениях в результате травм и патологических процессов. Патологическая регенерация имеет в своей основе нарушение процесса, извращение его, когда конечный продукт по тем или иным свойствам не соответствует исходным данным (келоидообразование, метаплазия, атрофия, гиперплазия, озлокачествление и пр.). Одной из причин патологической регенерации является сбой в контроле за ходом пролиферативного клеточного цикла в контрольных точках.

В основе всех видов регенерации лежат указанные выше единые общие процессы и компоненты, генетические и гуморальные механизмы регуляции, однако много и различий.

Физиологическая регенерация. Слизистая оболочка желудка постоянно обновляется за счет интенсивной физиологической регенерации. Желудочные эпителиоциты непрерывно и достаточно быстро возобновляются, постоянно идут процессы пролиферации, перемещения, дифференцирования, старения и гибели клеток (Lipkin M., 1985). Процессы пролиферации и дифференцировки клеток в ходе клеточного цикла развития идут параллельно и относительно автономно.

Деление клеток представляет универсальный процесс для всех тканей и носит наименование *клеточного цикла*. В клеточном цикле выделяются фазы активности (G_1 , S, G_2 , M) и фаза покоя G_0 . Во время фаз G_1 и G_2 синтезируются белки цитоплазмы, органеллы и РНК. В S фазу происходит репликация дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), а M-фаза является фазой собственно митоза. Клетки из фазы G_1 могут выходить в фазу покоя, а затем снова возвращаться в клеточный цикл. Управление переходом клетки из одной фазы цикла в другую осуществляется в указанных выше контрольных точках.

Пролиферативной (генеративной, стартовой) зоной эпителия желудка являются недифференцированные (стволовые) клетки шеечного отдела желез и перешейка, отличающихся высоким уровнем синтеза ДНК, митотической активности и генетической защищенностью от апоптоза — косвенный признак стволовых клеток (Аруин Л.И. и др., 1998). Данные клетки являются предшественниками всех видов покровно-ямочного эпителия, клеток желудочных желез и эндокриноцитов.

Клетки в процессе пролиферации и созревания мигрируют из генеративной зоны разнонаправленно: на поверхность слизистой оболочки (период миграции около 1 нед) и вглубь желез (миграция до 200 сут) (MacDonald W. C. et al., 1964; Ragins H. et al., 1968). Это связано, по-видимому, с продолжительностью жизни клеток. Так, клетки поверхностного эпителия живут всего 1–3

дня (Stevens C.E., Leblond C.P., 1953), А-клетки желез — несколько месяцев. Следует сказать, что недифференцированные клетки, поступающие в желудочную ямку из генеративного компартмента, сохраняют митотическую активность, т.е. медленно выходят из периода клеточных циклов, практически до достижения клеткой функциональной зоны, где она приобретает все свойства зрелой клетки и прекращает делиться. Однако следует сказать, что митотическая активность вне генеративной зоны низкая.

Исследованиями S. Кагам и соавт. (1997) обнаружено, что при миграции париетальной клетки по оси «перешеек — железа» отмечается заметная функциональная гетерогенность с максимумом в верхних отделах и минимумом в области дна железы. Последнее, по-видимому, связано с инволютивными, дегенеративными изменениями.

В дальнейшем клетка отторгается в просвет железы или подвергается апоптозу с фагоцитированием ее останков соседними эпителиоцитами и макрофагами. Вместе с тем точный механизм инволюционного процесса и утилизации отслуживших клеток желудочного эпителия до конца не изучен.

Характерной особенностью созревания эндокриноцитов является длительное наличие стадии «агранулярных», незрелых клеток, что, вероятно, позволяет поддерживать их количество, достаточное для физиологической регенерации, но создает и определенные трудности с исследованием их цикла дифференцировки. Кроме того, некоторые эндокриноциты, как указывалось выше, сами являются модуляторами процессов регенерации.

Большое влияние на состояние слизистой, ее регенераторный потенциал и связанные с ним функциональные возможности слизистой оболочки кишки оказывают мезенхимальные влияния, субстанции базальной мембраны, различные химические, в том числе лекарственные, вещества, стрессовые воздействия, хроническая патология желудка и ДПК, в том числе ЯБ и синдром Золлингера–Эллисона (СЗЭ) (Castrup H.J. et al., 1975; Ogata T., 1995). Так, оказывая определенное повреждающее влияние на слизистую желудка, одновременно стимулируют эпителиальную пролиферацию этанол, ацетилсалициловая кислота (аспирин^а), индометацин (Willems G. et al., 1971; Eastwood G.L. et al., 1981; Jacobson E.D., 1992; Konturek S.J. et al., 1994), а глюкокортикоиды угнетают пролиферацию (Kuwayama H., Eastwood G.L., 1985). Кроме того, влияют сосудистые факторы, моторная активность желудка, свойства присутствующих в его полости пищевых веществ и нервно-гормональные воздействия (Goodlad R.A., Wright N.A., 1989; Deprez P.H. et al., 1991; Сепек K.L. et al., 1994), простагландины (Balint G.A., Hulesch H., 1995). Гормональные факторы, которые влияют на пролиферацию клеток, включают глюкагон, адренокортикотропный гормон (АКТГ), холецистокинин, гастрин (Goodlad R.A., Wright N.A., 1989; Walsh J.H., 1990; Deprez P.H. et al., 1991) и гормоны щитовидной железы. Среди перечисленных гормональных факторов влияющими на пролиферацию и дифференцировку клеток являются холецистокинин и гастрин (Nagata A. et al., 1996; Koh T.J. et al., 1997). Эффект простагландинов на пролиферативную активность связан с задержкой старения и преждевременных потерь эпителиального слоя желудка.

Таким образом, процессы регенерации тканей находятся под строгим генетическим и нейрогуморальным контролем.

Репаративная регенерация наряду с общими принципами клеточного обновления имеет ряд характерных особенностей, зависящих от вида процессов, ее индуцировавших. В целом различают полную репаративную регенерацию (реституция), когда возникающие дефекты тканей восстанавливаются без изменения их структуры, и субституцию — когда имеется восстановление целостности за счет ткани с более низкой степенью организации, соединительной тканью, иначе говоря, рубцом. Оба эти процесса регулируются субстанциями внеклеточного матрикса. Большую роль в репаративных процессах принимают пептиды-триплетники и другие факторы роста (Wong W.M. et al., 1999). Причем репарация происходит полноценно только в случае непрерывного взаимодействия стромы и эпителия (Laurie G.W. et al., 1982; Buck C.A., Horwitz A.F., 1987).

Известно, что в основе репаративной регенерации лежит механизм, сходный с онтогенетическим процессом гистогенеза. Учитывая важность поддержания барьерной функции слизистой, любое малейшее повреждение должно быть максимально быстро устранено и ткани восстановлены. Процесс реституции протекает в несколько фаз. В первую очередь происходит передвижение по базальной мембране пластов сохранившегося эпителия с краев повреждения — наплывание эпителия с краев повреждения, а затем следует его пролиферация (Lacy E.R., 1988; Ruoslahti E., 1991). Одновременно идет утилизация макрофагами погибших клеток эпителия.

В последнее время установлено, что при репаративной регенерации из стволовых клеток образуются принципиально новые клеточные линии, особые дифференцировочные ветви. Основной особенностью данных клеток является то, что они — сателлиты эрозивно-язвенного поражения слизистой и даже названы были Ulcer-associated cell lineage (UACL-клетки). Интересно, что данные клетки появляются в организме практически везде, где имеются процессы хронического воспаления или язвенной деструкции (Хомерики С.Г., 1999).

Одновременно обнаружено, что в участках тканей, прилегающих к эрозивным, язвенным и воспалительным участкам слизистой оболочки, выявляются морфологические изменения, характерные для апоптоза. Не исключено, что данные явления могут вызывать треfoilовые пептиды, в частности TFF3. Характерно, что и количество последних резко возрастает в месте эрозивно-язвенных повреждений слизистой, в участках хронического воспаления, метаплазии.

Следует упомянуть также и возможные, иногда фатальные, аномалии пролиферации и в целом нормальной регенерации при мутациях гена *p53*. Мутантный ген не способен индуцировать апоптоз, что приводит к бесконтрольности пролиферации, озлокачанию. Более половины всех злокачественных опухолей связаны с мутацией гена *p53*.

Следует также учитывать, что интенсивность клеточного обновления, активность стволовых клеток уменьшаются с возрастом человека, что приводит в конце концов к так называемой возрастной атрофии слизистой оболочки. Внешне такие инволюционные изменения выглядят как сглаживание складчатого рельефа желудка.

ЛИТЕРАТУРА

- Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исааков В.А. Морфологическая диагностика болезни желудка и кишечника. — М.: Триада-Х, 1998. — 496 с.
- Байтингер В.Ф., Кильдишов О.В., Шматов С.В. Сфинктеры ДПК: клиничко-анатомические параллели. Сфинктеры пищеварительного тракта. — Томск: Сибирский мед. ун-т, 1994. — С. 120–131.
- Балашов В.Н. Лимфатическое русло желудка. — Л.: Медицина, 1975. — 144 с.
- Бельмер С.В. Медикаментозная коррекция кислотозависимых состояний // Доктор. Ру. — 2004. — № 6.
- Василенко В.Х., Суворова Т.А., Гребенев А.Л. Ахалазия кардии. — М.: Медицина, 1976. — 278 с.
- Голофеевский В.Ю. Введение в клиническую морфологию желудка и двенадцатиперстной кишки. — СПб.: Фолиант, 2005. — 112 с.
- Голчо Г.А. Вены гастроэзофагеальной зоны при портальной гипертензии // Клин. хир. — 1983. — № 9. — С. 69–70.
- Дорофеев Г.И., Фадеев Н.П., Успенский В.М., Шкурко В.А. Радиоизотопное исследование желудка и метод функционально-морфологической оценки слизистой оболочки // Сов. мед. — 1977. — № 3. — С. 31–27.
- Ивашкин В.Т. Метаболическая организация функций желудка. — Л.: Наука, 1981. — 215 с.
- Колесников Л.Л. Сфинктерный аппарат человека. — СПб.: СпецЛит, 2000. — 183 с.
- Коротков А.Г. Материалы к парасимпатической иннервации кишечника: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Казань, 1957.
- Коротько Г.Ф. Физиология системы пищеварения. — Краснодар, 2009. — 608 с.
- Коротько Г.Ф. Идеи нервизма и единство регуляторных механизмов в системе пищеварения (к 150-летию со дня рождения И.П. Павлова). Академическая Школа им. А.М. Уголева «Современные проблемы физиологии и патологии пищеварения». Приложение № 7 материалов 15-й Юбилейной сессии // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1999. — № 4. — С. 61–64.
- Коротько Г.Ф. Желудочное пищеварение. — Краснодар, 2007. — 256 с.
- Коротько Г.Ф. Организация желудочного пищеварения // Вестн. хирургической гастроэнтерол. — 2006. — № 1. — С. 17–25.
- Маркизов Ф.П. Венозная система пищеварительного тракта человека. — Куйбышев: Куйбышевский мед. ин-т, 1959. — 262 с.
- Мельман Е.П. Функциональная морфология иннервации органов пищеварения. — М., 1970.
- Насонов Е.Л. Нарушения иммунитета при аутоиммунных заболеваниях. Академическая Школа им. А.М. Уголева «Современные проблемы физиологии и патологии пищеварения». Приложение № 7 материалов 15-й Юбилейной сессии // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1999. — № 4. — С. 43–47.
- Ноздрачев А.Д. Энтеральная часть метасимпатической нервной системы и ее функция: Материалы 1-й Российской гастроэнтерологической недели. — М., 1995. — С. 170, публ. 525.

Поленов С.А. Спланхническое кровообращение. Академическая Школа им. А.М. Уголева «Современные проблемы физиологии и патологии пищеварения». Приложение № 7 материалов 15-й Юбилейной сессии // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1999. — № 4. — с. 93–100.

Попович Ф.А. Морфофункциональная организация микроциркуляторного русла желудка человека: Дис. ... канд. мед. наук. — М.; Ужгород, 1980. — 218 с.

Россолько Г.Н., Пузырев А.А. Руководство по гистологии. В 2 т. Т. II. — СПб.: СпецЛит, 2001. — 114 с.

Селиверстов С.С. Особенности слизистой оболочки пищеводно-желудочного перехода // Морфология. — 1996. — № 2. — С. 89.

Синельников Р.Д. Атлас анатомии человека. — М.: Медицина, 1981. — 400 с.

Скопичев В.Г., Ноздрачев А.Д., Боголюбова И.О., Рябухина Е.В. Материалы 1-й Российской гастроэнтерологической недели. — М., 1995. — С. 218, публ. 674.

Сотников А.А. Морфология сфинктера Одди // Сфинктеры пищеварительного тракта. — Томск: Сибирский мед. ун-т, 1994. — С. 132–151.

Фолков Б., Нил Э. Кровообращение. — М.: Медицина, 1976. — 464 с.

Шалимов А.А., Саенко В.Ф. Хирургия пищеварительного тракта. — Киев: Здоров'я, 1987. — 568 с.

Ackerman S.H. Ontogeny of gastric acid secretion in the rat: evidence for multiple response systems // Science. — 1982. — Vol. 217. — P. 75.

Albelda S.M., Buck C.A. Integrins and other cell adhesion molecules // FASEB J. — 1990. — Vol. 4. — P. 2868.

Anderson J.M., Van Itallie C.M. Tight junctions and the molecular basis for regulation of paracellular permeability // Am. J. Physiol. — 1995. — Vol. 269. — P. G467.

Andersson K., Cabero J.L., Mattsson H. et al. Gastric acid secretion after depletion of enterochromaffin-like cell histamine: A study with α -fluoromethylhistidine in rats // Scand. J. Gastroenterol. — 1996. — Vol. 31. — P. 24.

Asakawa A., Inui A., Kaga T. et al. Ghrelin is an appetite-stimulatory signal from stomach with structural resemblance to motilin // Gastroenterology. — 2001. — Vol. 120. — P. 337–345.

Bado A., Levasseur S., Attoub S. et al. The stomach is a source of leptin // Nature. — 1998. — Vol. 394. — P. 790–793.

Balint G.A., Hulesch H. The effect of different prostaglandins on rat gastric mucosa // Exp. Toxicol. Pathol. — 1995. — Vol. 47. — P. 71.

Barthy L., Holzer P. Search for a physiological role of substance P in gastrointestinal motility // Neuroscience. — 1985. — Vol. 16. — P. 1.

Bechi P., Romagnoli P., Panula P. et al. Gastric mucosal histamine storing cells: Evidence for different roles of mast cells and enterochromaffin-like cells in humans // Dig. Dis. Sci. — 1995. — Vol. 40. — P. 2207.

Berger E.H. The distribution of parietal cells in the stomach: a histotopographic study // Am. J. Anat. — 1934. — Vol. 54. — P. 87–114.

Blackshaw L.A., Grundy D. Effects of cholecystokinin (CCK-8) on two classes of gastroduodenal vagal afferent fibre // J. Auton. Nerv. Syst. — 1990. — Vol. 31. — P. 191.

Blum U., Rossle M., Haag K. et al. Budd-Chiari syndrome: technical, hemodynamic, and clinical results of treatment with transjugular intra-hepatic portosystemic shunt // Radiology. — 1995. — Vol. 197. — P. 805.

Bond J.H., Prentiss R.A., Levitt M.D. The effects of feeding on blood flow to the stomach, small bowel, and colon of the conscious dog // J. Lab. Clin. Med. — 1979. — Vol. 93. — P. 594.

Bordi C., D'Adda T., Azzoni C., Ferraro G. Classification of gastric endocrine cells at the light and electron microscopical levels // *Microsc. Res. Tech.* — 2000. — Vol. 48, N 2. — P. 258–271.

Buck C.A., Horwitz A.F. Cell surface receptors for extracellular matrix molecules // *Annu. Rev. Cell Biol.* — 1987. — Vol. 3. — P. 179.

Carter W.G., Gill S.G., Symington B.E. et al. Integrin receptors and epiligrin in cell-cell and cell-substrate adhesion in the epidermis // *Integrins: The Biological Problems* / Ed. Y. Takada. — Boca Raton, FL: CRC Press, 1994. — P. 147.

Castrup H.J., Fuchs K., Pieper H.J. Cell renewal of gastric mucosa in Zollinger-Ellison syndrome // *Acta Hepatogastroenterol.* — 1975. — Vol. 22. — P. 40.

Cepek K.L., Shaw S.K., Parker C.M. et al. Adhesion between epithelial cells and T lymphocytes mediated by E-cadherin and α EB7 integrin // *Nature.* — 1994. — Vol. 372. — P. 190.

Cerf-Bensussan N., Jarry A., Brougge N. et al. A monoclonal antibody (HML-1) defining a novel membrane molecule present on human intestinal lymphocytes // *Eur. J. Immunol.* — 1987. — Vol. 17. — P. 1279.

Cetin Y. Secretin-cells of the mammalian intestine contain serotonin // *Histochemistry.* — 1990. — Vol. 93. — P. 601.

Chandrasoma P. Controversies of the cardiac mucosa and Barrett's oesophagus // *Histopathology.* — 2005. — Vol. 46. — P. 361–373.

Chen D., Zhao C.M., Lindström E. et al. Rat stomach ECL cells: update of biology and physiology // *Gen. Pharmacol.* — 1999. — Vol. 32. — P. 413–422.

Cheung L.Y. Topical effects of 16,16 dimethyl prostaglandin E2 on gastric blood flow in dogs // *Am. J. Physiol.* — 1980. — Vol. 238. — P. 514.

Chou C.C. Splanchnic and overall cardiovascular hemodynamics during eating and digestion // *Fed. Proc.* — 1983. — Vol. 42. — P. 1658.

Cottrell D.F., Iggo A. The responses of duodenal tension receptors in sheep to pentagastrin, cholecystokinin and some other drugs // *J. Physiol. (Lond.).* — 1984. — Vol. 354. — P. 477.

Cunningham W.L., Del Junco T., Wilk S.P. Post-bulbar duodenal ulcer // *West. J. Surg.* — 1961. — Vol. 69. — P. 26–30.

D'Adda T., Bordi C. Ultrastructure of a neuroendocrine complex of oxyntic mucosa of normal human stomach // *Cell Tissue Res.* — 1988 — Vol. 254. — P. 465–467.

Dayal Y. Neuroendocrine cells of the gastrointestinal tract: introduction and historical perspective // *Endocrine Pathology of the Gut and Pancreas* / Ed. Y. Dayal. — Boca Raton: CRC Press, 1991. — P. 1–31.

De la Cour C.D., Björkqvist M., Sandvik A.K. et al. A-like cells in the rat stomach contain ghrelin and do not operate under gastrin control // *Regul. Pept.* — 2001. — Vol. 99. — P. 141–150.

Del Valle J., Yamada T. Amino acids and amines stimulate gastrin release from canine antral G-cells via different pathways // *J. Clin. Invest.* — 1989. — Vol. 85. — P. 139.

Delaney J.P., Grim E. Experimentally induced variations in canine gastric blood flow and its distribution // *Am. J. Physiol.* — 1965. — Vol. 208. — P. 353.

Deprez P.H., Ghosh P., Goodlad R.A., et al. Hypergastrinemia: a new mechanism // *Lancet.* — 1991. — Vol. 338. — P. 410.

Dobbins W.O.: Human intestinal intraepithelial lymphocytes // *Gut.* — 1986. — Vol. 27. — P. 972.

Eastwood G.L., Quimby G.F., Laferriere J.R. Effects of chronic steroid ingestion on gastroduodenal epithelial renewal in the rat // *Cell Tissue Kinet.* — 1981. — Vol. 14. — P. 405.

Engel E., Guth P.H., Nishizaki Y., Kaunitz J.D. Barrier function of the gastric mucus gel // *Am. J. Physiol.* — 1995. — Vol. 269. — P. G994.

Fan W.Q., Smolich J.J., Wild J. et al. Nitric oxide modulates regional blood flow differences in the fetal gastrointestinal tract // *Am. J. Physiol.* — 1996. — Vol. 271. — P. G598.

Feldman M. Gastric secretion in health and disease // *Gastrointestinal Disease*. 4th ed. / Eds M.S. Sleisenger, J.S. Fordtran. — Philadelphia: W.B. Saunders, 1989. — P. 713.

Forssman W., Friess H., Buchner M. Functional morphology of the stomach // *Nutrition.* — 1988. — Vol. 4. — P. 225–229.

Forte J.G., Forte T.M., Black J.A. et al. Correlation of parietal cell structure and function // *J. Clin. Gastroenterol.* — 1983. — Vol. 5 (Suppl. 1). — P. 17.

Forte T.M., Machen T.E., Forte J.G. Ultrastructural changes in oxyntic cells associated with secretory function: a membrane-recycling hypothesis // *Gastroenterology.* — 1977. — Vol. 73 (4 Pt2). — P. 941.

Furness J.B. The adrenergic innervation of the vessels supplying and draining the gastrointestinal tract // *Z. Zellforsch.* — 1971. — Vol. 113. — P. 67.

Furness J.B., Costa M. The Enteric Nervous System. — Edinburgh: Churchill Livingstone, 1987. Furness J.B., Costa M. Types of nerves in the enteric nervous system // *Neuroscience.* — 1980. — Vol. 5. — P. 1–20.

Furness J.B., Young H.M., Pompolo S. et al. Plurichemical transmission and chemical coding of neurons in the digestive tract // *Gastroenterology.* — 1995. — Vol. 108. — P. 554.

Gallavan R.H., Chou C.C., Kvietys P.R., Sit S.P. Regional blood flow during digestion in the conscious dog // *Am. J. Physiol.* — 1980. — Vol. 238. — P. H220.

Gamer L.W., Wright C.V.E. Murine Cdx-4 bears striking similarities to the *Drosophila* caudal gene in its homeodomain sequence and early expression pattern // *Mech. Dev.* — 1993. — Vol. 43. — P. 71.

Gannon B., Browning J., O'Brien P., Rogers P. Mucosal microvascular architecture of the fundus and body of human stomach // *Gastroenterology.* — 1984. — Vol. 86. — P. 866.

Gershon M.D. The enteric nervous system // *Annu. Rev. Neurosci.* — 1981. — Vol. 4. — P. 227.

Goodenough D.A., Revel J.P. A fine structural analysis of intercellular junctions in the mouse liver // *J. Cell Biol.* — 1970. — Vol. 45. — P. 272.

Goodlad R.A., Wright N.A. Peptides and epithelial growth regulation // *Regulatory Peptides* / Ed. J. Polak. — Basel: Birkhauser Verlag, 1989. — P. 180.

Gower W.R., Premaratne S., McCuen R.W. et al. Gastric atrial natriuretic peptide regulates endocrine secretion in antrum and fundus of human and rat stomach // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2003. — Vol. 84. — G638–G645.

Goyal R.K., Crist J.R. Neurology of the gut // *Gastrointestinal Disease*. 4th ed. / Eds M.H. Sleisenger, J.S. Fordtran. — Philadelphia: W.B. Saunders, 1989. — P. 21.

Granger D.N., Perry M.A., Kvietys P.R. et al. Metabolic, myogenic and hormonal factors in local regulation of alimentary tract blood flow // *Microcirculation of the Alimentary Tract* / Eds A. Koo, S.K. Lam, L.H. Smaje. — Singapore: World Scientific, 1983. — P. 131.

Greider M.H., Steinberg V., McGuigan J.E. Electron microscopic identification of the gastrin cell of the human antral mucosa by means of immunocytochemistry // *Gastroenterology.* — 1972. — Vol. 63. — P. 572.

- Grossman M.I.: General concepts // Gut Hormones / Eds S.R. Bloom, J.M. Polak. — Edinburgh: Churchill Livingstone, 1981. — P. 17–22.
- Groszmann R.J. Hyperdynamic circulation of liver disease 40 years later: pathophysiology and clinical consequences // Hepatology. — 1994. — Vol. 20. — P. 1359.
- Grube D., Forssmann W.G. Morphology and function of the entero-endocrine cells // Horm. Metab. Res. — 1979. — Vol. 11. — P. 603.
- Guth P.H., Leung F.W. Physiology of the gastric circulation // Physiology of the Gastrointestinal Tract. 2nd ed. / Ed. L.R. Johnson. — New York: Raven Press, 1987. — P. 1031.
- Hakanson R., Tielemans Y., Chen D. et al. The biology and pathobiology of the ECL cells // Current Clinical and Scientific Perspectives in Gastroenterology / Ed. I.M. Modlin. — New Haven: Yale J. Biol. Med., 1992. — P. 347.
- Helander H., Keeling D.J. Cell biology of gastric acid secretion // Baillieres Clin. Gastroenterol. — 1993. — Vol. 7. — P. 1.
- Helander H.F., Leth R., Olbe L. Stereological investigation on human gastric mucosa: I. Normal oxyntic mucosa // Anat. Rec. — 1986. — Vol. 216. — P. 373–380.
- Henderson J.M. Патофизиология органов пищеварения. — М., СПб.: Бином; Невский диалект, 1997. — 287 с.
- Hirsch A.B., McCuen R.W., Arimura A. et al. Adrenomedulin stimulates somatostatin and thus inhibits histamine and acid secretion in the fundus of the stomach // Regul. Pept. — 2003. — Vol. 110. — P. 189–195.
- Hu Y., Kazenwadel J., James R. Isolation and characterization of the murine homeobox gene Cdx-1 Regulation of expression in intestinal epithelial cells // J. Biol. Chem. — 1993. — Vol. 268. — P. 27214.
- Ignarro L.J., Buga G.M., Wood K.S. et al. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide // Proc. Natl Acad. Sci. USA. — 1987. — Vol. 84. — P. 9265.
- Ito S. Anatomic structure of the gastric mucosa // Handbook of Physiology, Alimentary Canal, Secretion. Section 6. Vol. 2. / Eds C.F. Code, W. Heidel. — Washington, DC: American Physiological Society, 1967. — P. 705.
- Ito S. Functional gastric morphology // Physiology of the Gastrointestinal Tract. 2nd ed. / Ed. L.R. Johnson. — New York: Raven Press, 1987. — P. 817.
- Jacobsen E.D., Pawlik W.W. Adenosine regulation of mesenteric vasodilation // Gastroenterology. — 1994. — Vol. 107. — P. 1168.
- Jacobson E.D., Linford R.H., Grossman M.I. Gastric secretion in relation to mucosal blood flow studied by a clearance technique // J. Clin. Invest. — 1966. — Vol. 45. — P. 1.
- Jacobson E.D. Circulatory mechanisms of gastric mucosal damage and protection // Gastroenterology. — 1992. — Vol. 102. — P. 1788.
- James R., Erler T., Kazenwadel J.: Structure of the murine homeobox gene cdx-2. Expression in embryonic and adult intestinal epithelium // J. Biol. Chem. — 1994. — Vol. 269. — P. 15299,.
- Jansson G., Kampp M., Lundgren O., Martinson J. Studies on the circulation of the stomach // Acta Physiol. Scand. — 1966. — Vol. 68(Suppl. 277). — P. 91.
- Jeffrey G.P., Oates P.S., Wang T.C. et al. Spasmolytic polypeptide: a trefoil peptide secreted by gastric mucous cells // Gastroenterology. — 1994. — Vol. 106. — P. 336.
- Jiang X.Y., Suzaki E., Kataoka K. Immunofluorescence detection of gastric H₂/K₂-ATPase and its alterations as related to acid secretion // Histochem. Cell Biol. — 2002. — Vol. 117. — P. 21–27.

- Johnson L.R. Effects of somatostatin and acid on inhibition of gastrin release in newborn rats // *Endocrinology*. — 1984. — Vol. 114. — P. 743.
- Joseph I.M.P., Zavros Y., Merchant J.L. et al. A model for integrative study of human gastric acid secretion // *J. Appl. Physiol.* — 2003. — Vol. 94. — P. 1602–1618.
- Karam S., Yao X., Forte J.G. Functional heterogeneity of parietal cells along the pit-gland axis // *Am. J. Physiol.* — 1997. — Vol. 272. — P. G161.
- Katoaoka M., Takeoka Y., Furihata C. Immunocytochemical study of pepsinogen 1-producing cells in the fundic mucosa of the stomach in developing mice // *Cell Tissue Res.* — 1990. — Vol. 261. — P. 211.
- Katsoulis S., Schmidt W.E., Schwarzhoff R. et al. Inhibitory transmission in guinea pig stomach mediated by distinct receptors for pituitary adenylate cyclase-activating peptide // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 1996. — Vol. 278. — P. 199.
- Keast J.R., Furness J.B., Costa M. Distribution of certain peptide-containing nerve fibres and endocrine cells in the gastrointestinal mucosa in five mammalian species // *J. Comp. Neurol.* — 1985. — Vol. 236. — P. 403.
- Kelly E.J., Lagopoulos M., Primrose J.N. Immunocytochemical localisation of parietal cells and G-cells within the developing human stomach // *Gut*. — 1993. — Vol. 34. — P. 1057.
- Koh T.J., Goldenring J.R., Ito S. et al. Gastrin deficiency results in altered gastric differentiation and decreased colonic proliferation in mice // *Gastroenterology*. — 1997. — Vol. 113. — P. 1015.
- Komuro T., Hashimoto Y. Three-dimensional structure of the rat intestinal wall (mucosa and submucosa) // *Arch. Histol. Cytol.* — 1990. — Vol. 53. — P. 1.
- Konturek S.J., Brzozowski T., Stachura J. et al. Role of gastric blood flow, neutrophil infiltration, and mucosal cell proliferation in gastric adaptation to aspirin in the rat // *Gut*. — 1994. — Vol. 35. — P. 1189.
- Kuo D.C., Drauthamer G.M., Yamosaki D.S. The organization of visceral sensory neurons in thoracic dorsal root ganglia (DRG) of the cat studied by horseradish peroxidase (HRP) reaction using the cryostat // *Brain Res.* — 1981. — Vol. 208. — P. 187.
- Kuo D.C., Yang C.G., Yamasaki D.S., Krauthamer G.M. A wide field electron microscopic analysis of the fiber constituents of the major splanchnic nerve in cat // *J. Comp. Neurol.* — 1982. — Vol. 210. — P. 49.
- Kuwayama H., Eastwood G.L. Effects of water immersion restraint stress and chronic indomethacin ingestion on gastric antral and fundic epithelial proliferation // *Gastroenterology*. — 1985. — Vol. 88. — P. 362.
- Kvietys P.R., Granger D.N. Vasoactive agents and splanchnic oxygen uptake // *Am. J. Physiol.* — 1982. — Vol. 243. — P. G1.
- Lacy E.R.: Epithelial restitution in the gastrointestinal tract // *J. Clin. Gastroenterol.* — 1988. — Vol. 10. — P. S72.
- Larsson L.I., Hakanson R., Sjoberg N.O. et al. Fluorescence histochemistry of the gastrin cell in fetal and adult man // *Gastroenterology*. — 1975. — Vol. 68. — P. 1152.
- Larsson L.I., Goltermann N., DeMagistris L. et al. Somatostatin cell processes as pathways for paracrine secretion // *Science*. — 1979. — Vol. 205. — P. 1393–1395.
- Laurie G.W., Leblond C.P., Martin G.R.: Localization of type IV collagen, laminin, heparan sulfate proteoglycan, and fibronectin to the basal lamina of basement membranes // *J. Cell Biol.* — 1982. — Vol. 90. — P. 340.
- Lewin K.J. The endocrine cells of the gastrointestinal tract: the normal endocrine cells and their hyperplasias // *Pathol. Annu.* — 1986. — Vol. 1. — P. 1.

- Lichtenberger L.M., Delansorne R., Graziani L.A. Importance of amino acid uptake and decarboxylation in gastrin release from isolated G cells // *Nature*. — 1982. — Vol. 295. — P. 698.
- Lichtenberger L.M. The hydrophobic barrier properties of gastrointestinal mucus // *Annu. Rev. Physiol.* — 1995. — Vol. 57. — P. 563.
- Lillibridge C.B. The fine structure of normal human gastric mucosa // *Gastroenterology*. — 1964. — Vol. 47. — P. 269.
- Lipkin M. Growth and development of gastrointestinal cells // *Annu. Rev. Physiol.* — 1985. — Vol. 47. — P. 175.
- Lipkin M. Proliferation and differentiation of normal and diseased gastrointestinal cells // *Physiology of the Gastrointestinal Tract*. 2nd ed. / Ed. L.R. Johnson ed. — New York: Raven Press, 1987. — P. 255.
- Llewellyn-Smith I.J., Furness J.B., Gibbins I.L., Costa M. Quantitative ultrastructural analysis of enkephalin-, substance P-, and VIP-immunoreactive nerve fibers in the circular muscle of the guinea-pig small intestine // *J. Comp. Neurol.* — 1988. — Vol. 272. — P. 139.
- MacDonald W.C., Trier J.S., Everett N.B. Cell proliferation and migration in the stomach, duodenum, and rectum of man: radioautographic studies // *Gastroenterology*. — 1964. — Vol. 46. — P. 405.
- Macedo M.P., Lutt W.W. Autoregulatory capacity in the superior mesenteric artery is attenuated by nitric oxide // *Am. J. Physiol.* — 1996. — Vol. 34. — P. G400.
- Madara J.L. Pathobiology of the intestinal epithelial barrier // *Am. J. Pathol.* — 1990. — Vol. 137. — P. 1273.
- Makhlouf G.M., Grider J.R., Schubert M.L. Identification of physiological function of gut peptides // *Handbook of Physiology* / Ed. G.M. Makhlouf. — Washington, DC: American Physiological Society, 1989. — P. 123.
- Makhlouf G.M., Schubert M.L. Gastric somatostatin: a paracrine regulator of acid secretion // *Metabolism*. — 1990. — Vol. 39 (Suppl. 2). — P. 138–142.
- Marsh M. Studies of intestinal lymphoid tissue. III. Quantitative analyses of epithelial lymphocytes in the small intestine of human control subjects and of patients with celiac sprue // *Gastroenterology*. — 1980. — Vol. 79. — P. 481.
- Matsuyama M., Suzuki H. Differentiation of immature mucous cells into parietal, argyrophil and chief cells in stomach grafts // *Science*. — 1970. — Vol. 169. — P. 385.
- Menard D., Monfils S., Tremblay E. Ontogeny of human gastric lipase and pepsin activities // *Gastroenterology*. — 1995. — Vol. 108. — P. 1650.
- Meszaros W.T., Schorsch H. Post-bulbar duodenal ulcer // *Illinois Med. J.* — 1964. — Vol. 125. — P. 244–249.
- Mix H., Widjaja A., Jandl O. et al. Expression of leptin and leptin receptor isoforms in the human stomach // *Gut*. — 2000. — Vol. 47. — P. 481–486.
- Nagata A., Ito M., Iwata N. et al. G protein-coupled cholecystokinin-B/gastrin receptors are responsible for physiological cell growth of the stomach mucosa in vivo // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. — 1996. — Vol. 93. — P. 11925.
- Neild T.O., Shen K-Z., Surprenant A. Vasodilatation of arterioles by acetylcholine released from single neurones in the guinea-pig submucosal plexus // *J. Physiol. (Lond.)*. — 1990. — Vol. 420. — P. 247.
- Netter F. *Atlas of Human Anatomy*. Terebro, NJ: Icon Learning Systems, 2003.
- Nishimura H. (ed.). *Atlas of Human Prenatal Histology*. — Tokyo: Igaku-Shoin, 1983.

- Oberti F., Sogni P., Cailmail S. et al. Role of prostacyclin in hemodynamic alterations in conscious rats with extrahepatic or intrahepatic portal hypertension // *Hepatology*. — 1993. — Vol. 18. — P. 621.
- Ogata T. Electron microscopic study on the regenerating epithelium of the chronic gastric ulcer // *J. Submicrosc. Cytol. Pathol.* — 1995. — Vol. 27. — P. 171.
- Orci L. Morphologic events underlying the secretion of peptide hormones // *Endocrinology*. Vol. 2. / Ed. V.H.T. James. — Amsterdam: Excerpta Medica, 1977.
- Pak J.-M., Lee S.S. Glucagon in portal hypertension // *J. Hepatol.* — 1994. — Vol. 20. — P. 825.
- Palmer R.M.J., Ferrige A.G., Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor // *Nature*. — 1987. — Vol. 327. — P. 524.
- Paulsson M. Basement membrane proteins: structure, assembly and cellular interactions // *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* — 1992. — Vol. 27. — P. 93.
- Perry M.A., Haedicke G.H., Bulkley G.B. et al. Relationship between acid secretion and blood flow in the canine stomach: role of oxygen consumption // *Gastroenterology*. — 1983. — Vol. 85. — P. 529.
- Pique J.M., Whittle B.J.R., Esplugues J.V. The vasodilator role of endogenous nitric oxide in the rat gastric microcirculation // *Eur. J. Pharmacol.* — 1989. — Vol. 174. — P. 293.
- Prinz C., Kajimura M., Scott D.R. et al. Histamine secretion from rat enterochromaffinlike cells // *Gastroenterology*. — 1993. — Vol. 105. — P. 449–461.
- Proctor K.G. Differential effect of cyclooxygenase inhibitors on absorptive hyperemia // *Am. J. Physiol.* — 1985. — Vol. 249. — P. H755.
- Ragins H., Wincz F., Liu S.M. et al. The origin and survival of gastric parietal cells in the mouse // *Anat. Rec.* — 1968. — Vol. 162. — P. 99.
- Rand M.J. Nitroergic transmission: nitric oxide as a mediator of non-adrenergic, non-cholinergic neuro-effector transmission // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* — 1992. — Vol. 19. — P. 147.
- Reed J.D., Sanders D.J., Thorpe V. The effect of splanchnic nerve stimulation on gastric acid secretion and mucosal blood flow in the anesthetized cat // *J. Physiol. (Lond.)*. — 1971. — Vol. 214. — P. 1.
- Rocha E., Silva M., Rosenberg M. The release of vasopressin in response to haemorrhage and its role in the mechanism of blood pressure regulation // *J. Physiol. (Lond.)*. — 1969. — Vol. 202. — P. 535.
- Ross G. Escape of mesenteric vessels from adrenergic and nonadrenergic vasoconstriction // *Am. J. Physiol.* — 1971. — Vol. 221. — P. 1217.
- Rowell L.B., Johnson J.M. Role of the splanchnic circulation in reflex control of the cardiovascular system // *Physiology of the Intestinal Circulation* / Eds A.P. Shepherd, D.N. Granger. — New York: Raven Press, 1984. — P. 153.
- Rubin W., Ross L.L., Sleisenger M.H., Jeffries G.H. The normal human gastric epithelia: a fine structural study // *Lab. Invest.* — 1968. — Vol. 19. — P. 598.
- Ruoslahti E. Integrins // *J. Clin. Invest.* — 1991. — Vol. 86. — P. 1.
- Saffouri B., Weir G.C., Bitar K.N. et al. Stimulation of gastrin secretion from the perfused rat stomach by somatostatin antiserum // *Life Sci.* — 1979. — Vol. 25. — P. 1749–1754.
- Sanders K.M., Ward S.M. Nitric oxide as a mediator of nonadrenergic noncholinergic neurotransmission // *Am. J. Physiol.* — 1992. — Vol. 262. — P. G379.

Schubert M.L., Edwards N.F., Arimura A. et al. Paracrine regulation of gastric acid secretion by fundic somatostatin // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 1987. — Vol. 252. — P. G485–G490.

Schubert M.L., Hightower J., Makhlof G.M. Linkage between somatostatin and acid secretion: evidence from use of pertussis toxin // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 1989. — Vol. 256. — P. G418–G422.

Schubert M.L. Gastric somatostatin: a paracrine regulator of gastrin and acid secretion // *Regul. Pept. Lett.* — 1991. — Vol. 3. — P. 7–11.

Schubert M.L. Control of Gastric Acid Secretion in Health and Disease // *Gastroenterology.* — 2008. — Vol. 134 (N 7). — P. 1842–1860.

Sengupta J.N., Gebhart G.F. Gastrointestinal afferent fibers and sensation // *Physiology of the Gastrointestinal Tract.* 3rd ed. / Ed. L.R. Johnson. — New York: Raven Press, 1994. — P. 483.

Shepherd A.P., Riedel G.L. Effects of pulsatile pressure and metabolic rate on intestinal autoregulation // *Am. J. Physiol.* — 1982. — Vol. 242. — P. H769.

Simonsson M., Eriksson S., Håkanson R., et al. Endocrine cells in the human oxyntic mucosa: A histochemical study // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1988. — Vol. 23. — P. 1089.

Sjolund K., Sanden G., Hakanson R., Sundler F. Endocrine cells in human intestine: an immunocytochemical study // *Gastroenterology.* — 1983. — Vol. 85. — P. 1120.

Soll A.H., Lewin K., Beaven M.A. Isolation of histamine-containing cells from rat gastric mucosa: biochemical and morphologic differences from mast cells // *Gastroenterology.* — 1981. — Vol. 80. — P. 717.

Spicer S.S., Katsuyama T., Sannes P.L. Ultrastructural carbohydrate cytochemistry of gastric epithelium // *Histochem. J.* — 1978. — Vol. 10. — P. 309.

Spicer S.S., Sun D.C.H. Part II. The role of the mucous barrier in the defense of the stomach vs. peptic ulceration. Carbohydrate histochemistry of gastric epithelial secretions in dog // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* — 1967. — Vol. 140. — P. 762.

Stachura J., Krause W.J., Ivey K.J. Ultrastructure of endocrine-like cells in lamina propria of human gastric mucosa // *Gut.* — 1981. — Vol. 22. — P. 534–541.

Stevens C.E., Leblond C.P. Renewal of the mucous cells in the gastric mucosa of the rat // *Anat. Rec.* — 1953. — Vol. 115. — P. 231.

Struelli C.H., Schmidhauser C., Bailey N. et al. Laminin mediates tissue-specific gene expression in mammary epithelia // *J. Cell Biol.* — 1995. — Vol. 129. — P. 591.

Takeuchi K., Okabe S., Johnson L.R. Mucosal gastrin receptor. V. Development in newborn rats // *Am. J. Physiol.* — 1981. — Vol. 240. — P. G163.

Timpl R. Structure and biological activity of basement membrane proteins // *Eur. J. Biochem.* — 1989. — Vol. 180. — P. 487.

Toner P., Ferguson A. Intraepithelial cells in the human intestinal mucosa // *J. Ultrastruct. Res.* — 1971. — Vol. 34. — P. 329–344.

Trejdosiewicz L.K. Intestinal intraepithelial lymphocytes and lymphoepithelial interactions in the human gastrointestinal mucosa // *Immunol. Lett.* — 1992. — Vol. 32. — P. 13.

Vatner S.F., Franklin D., Van Citters R.L. Mesenteric vasoactivity associated with eating and digestion in the conscious dog // *Am. J. Physiol.* — 1970. — Vol. 219. — P. 170.

Virtanen I., Tani T., Back N. et al. Differential expression of laminin chains and their integrin receptors in human gastric mucosa // *Am. J. Pathol.* — 1995. — Vol. 147. — P. 1123–32.

Vuyyuru L., Schubert M.L., Harrington L. et al. Dual inhibitory pathways link antral somatostatin and histamine secretion in human, dog, and rat stomach // *Gastroenterology.* — 1995. — Vol. 109. — P. 1566.

Walduma H.L., Brenna E., Sandvik A.K. Relationship of ECL Cells and Gastric Neoplasia // *Yale J. Biol. Med.* — 1998. — Vol. 71. — P. 325–335.

Walsh J.H. Role of gastrin as a trophic hormone // *Digestion.* — 1990. — Vol. 47. — P. 11.

Walters J.R.F., Howard A., Rumble H.E.E. et al. Differences in expression of homeobox transcription factors in proximal and distal human small intestine // *Gastroenterology.* — 1997. — Vol. 113. — P. 472.

Westergaard H., Dietschy J.M. Delineation of the dimensions and permeability characteristics of two major diffusion barriers to passive mucosal uptake in the rabbit intestine // *J. Clin. Invest.* — 1974. — Vol. 54. — P. 718.

Willems G., Vansteenkiste Y., Smets P.H. Effects of ethanol on the cell proliferation kinetics in the fundic mucosa of dogs // *Am. J. Dig. Dis.* — 1971. — Vol. 16. — P. 1057.

Wood J.D. Physiology of the enteric nervous system // *Physiology of the Gastrointestinal Tract.* 3rd ed. / Ed. L.R. Johnson. — New York: Raven Press, 1994. — P. 423.

Yano S., Fujiwara A., Ozaki Y., Harada M. Gastric blood flow responses to autonomic nerve stimulation and related pharmacological studies in rats // *J. Pharm. Pharmacol.* — 1983. — Vol. 35. — P. 641.

Yu P.L., Fujimura M., Hayashi N. et al. Mechanisms in regulating the release of serotonin from the perfused rat stomach // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2001. — Vol. 280. — P. G1099–G1105.

Zagorodnyuk V., Santicioli P., Maggi C.A. Tachykinin NK1 but not NK2 receptors mediate non-cholinergic excitatory junction potentials in the circular muscle of guinea-pig colon // *Br. J. Pharmacol.* — 1993. — Vol. 110. — P. 795.

Zaki M., Koduru S., McCuen R.W. et al. Amylin, released from the gastric fundus, stimulates somatostatin and thus inhibits histamine and acid secretion in mice // *Gastroenterology.* — 2002. — Vol. 123. — P. 247–255.

Zalewsky C.A., Moody F.G. Mechanisms of mucous release in exposed canine gastric mucosa // *Gastroenterology.* — 1979. — Vol. 77. — P. 719.

Zhao C.M., Furnes M.W., Stenstrom B. et al. Characterization of obestatin- and ghrelin-producing cells in the gastrointestinal tract and pancreas of rats: an immunohistochemical and electron-microscopic study // *Cell Tissue Res.* — 2008. — Vol. 331. — P. 575–587.

Глава 2

Физиология желудка

Желудок выполняет ряд важных функций, которые можно разделить на пищеварительные (секреторная, моторная, абсорбционная) и непиварительные (эндокринная, выделительная, барьерная). Кроме того, желудок играет важную роль в кроветворении, секретируя гастротеррин, транспортирующий Fe^{2+} через слизистую оболочку в ДПК, и внутренний фактор, препятствующий разрушению витамина B_{12} в желудке и кишечнике, а также способствующий переносу витамина B_{12} через слизистую оболочку дистальных отделов тонкой кишки. Желудок также участвует в формировании пищевого поведения, голода-насыщения, чувства жажды, влияет в целом на метаболизм.

2.1. ПИЩЕВАРИТЕЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ ЖЕЛУДКА

Процесс пищеварения — это сложный, многоэтапный и многокомпонентный физико-химический, физиологический процесс, в основе которого лежит ферментативное расщепление сложных молекул пищи на простые. Простые вещества теряют свою видовую специфичность, легко всасываются и используются организмом для пластических и энергетических потребностей. Процесс пищеварения строится по конвейерному типу, непрерывен, но разбит на определенные этапы (Павлов И.П.). Пищевые массы, проходя по желудочно-кишечному тракту, подвергаются ряду строго последовательных и скоординированных превращений, за счет чего и осуществляется сложный «технологический» процесс расщепления пищи до веществ, участвующих в метаболизме.

Пищеварение начинается в полости рта, продолжается в желудке и завершается в тонкой кишке.

Единственным субстратом, который не переваривается и не всасывается в желудке и тонкой кишке, являются пищевые волокна (целлюлоза, гемицеллюлоза А, В, лигнин, пектины, смолы, клейковина, инулин, фруктоолигосахариды, галактоолигосахариды). Несмотря на то что пищевые волокна не несут самостоятельной пищевой ценности, такие их свойства, как гидрофильность, растворимость, вязкость, абсорбционность, способность к ферментации и др., влияют на процессы пищеварения и всасывания, а также выполняют и другие функции (энергетическая, сорбционная, защитная, противоопухолевая, функция пребиотика сапрофитной флоры и др.).

История изучения физиологии пищеварения связана с именами таких выдающихся отечественных физиологов и клиницистов, как С.П. Боткин, И.П. Павлов, И.П. Разенков, П.К. Анохин, К.М. Быков, И.Т. Курцин, В.Н. Смотров, А.А. Шелагуров, А.М. Уголев, Г.К. Шлыгин, С.М. Рысс, М.М. Губергриц, Н.И. Лепорский, В.Х. Василенко, Ю.И. Фишзон-Рысс, О.С. Радбиль, Я.С. Циммерман, Г.Ф. Коротько, Ф.И. Комаров, В.Т. Ивашкин и др.

В настоящее время под «пищеварительным конвейером» понимаются все процессы ассимиляции пищи от ее поступления в ЖКТ до включения во внутриклеточные метаболические процессы, при специфичности данных процессов, проходящих в каждом отделе пищеварительного тракта (Гриневиц В.Б., 2003; Коротько Г.Ф., 2007).

С первых исследований физиологии органов пищеварения изучались вопросы специфичности пищеварительных процессов для тех или иных отделов пищеварительного тракта. Существуют многочисленные работы, посвященные топографии ферментативных и транспортных функций вдоль пищеварительного тракта человека. В этих работах показана неравноценность отделов ЖКТ в работе пищеварительно-транспортного конвейера, его специфичности и уровней активности (Уголев А.М., 1985; Уголев А.М., Радбиль О.С., 1995; Wiseman G., 1964; Booth C.C., 1967). Имеющиеся исследования свидетельствуют и о тесной интеграции не только функций, связанных с собственно пищеварением, но и моторной активностью, обеспечивающей распределение пищевого субстрата по отделам ЖКТ во времени, и выделительной функцией. Функции всех органов, участвующих в пищеварении, взаимосвязаны и построены по типу обратной связи. Так, если через определенный отрезок пищеварительного тракта проходит химус, в избытке содержащий питательные вещества (гиперосмолярность в ДПК, жирные кислоты в подвздошной кишке), то моторика желудка, ДПК и тощей кишки соответственно резко замедляется (Fone D.R., Horowitz M. et al., 1990; Spiller R.C., 1994; Rao S. et al., 1996).

Пищеварительные процессы, идущие в полости рта и желудке, при всей их значимости, могут быть названы предварительными. Так, в полости рта пища в основном подвергается механической обработке, увлажняется, а углеводы пищи частично гидролизуются амилазой слюны, приводя к расщеплению крахмала на декстрины и мальтозу. Далее в желудке гидролиз углеводов тормозится кислой средой, продолжается увлажнение, растворение пищевого содержимого и начинается основной этап собственного¹ полостного пищеварения.

¹ Под собственным пищеварением понимается пищеварение, осуществляемое ферментами, синтезированными железами и клетками данного макроорганизма. Различают также симбионтное пищеварение (с участием ферментных систем бактерий и простейших) и аутолитическое пищеварение (за счет экзогенных ферментов).

В целом главная физиологическая роль желудка в предварительном пищеварении — депонирование принятой пищи, ее гомогенизация и медленная, дозированная эвакуация в двенадцатиперстную кишку, а также предотвращение обратного заброса содержимого желудка в пищевод. Эта роль подтверждается многолетним опытом наблюдения за больными с оперированным желудком (Гриневич В.Б., 2003). Известно также, что значительное снижение желудочного кислотообразования в течение длительного времени с помощью антисекреторных средств мало влияет на эффективность пищеварения в целом.

Тем не менее большая роль в предварительном пищеварении принадлежит и кислотно-пептическому фактору, СК. Впервые предположение о наличии в желудке кислоты было сделано в начале XVI века знаменитым алхимиком и врачом Парацельсом. Затем, спустя столетия, в 1823 г., английским врачом и химиком W. Prout был доказан факт наличия СК в желудочном соке (Кондратенко П.Г., Раденко Е.Е., 2008; Guyton A.C., Hall J.E., 2005).

Желудочное кислотообразование является сложным биоморфохимическим процессом, осуществляемым париетальными клетками желудочных, оксинтных желез. Впервые роль париетальных клеток в кислотообразовании была установлена в 1893 г. С. Golgi (Пасечников В.Д., 2009; Guyton A.C., Hall J.E., 2005). Процесс кислотообразования осуществляется в результате морфологической трансформации обкладочных клеток желудка. Морфологическая трансформация (активизация) обкладочных клеток происходит под воздействием различных стимулов, в том числе ацетилхолина, гастрина и гистамина (рис. 2.1). В результате активации обкладочной клетки многочисленные везикулы (*тубуловезикулы*), расположенные рядом с системой внутриклеточных канальцев, сливаются с ними, образуя внутренние секреторные канальцы с большой поверхностью за счет вновь образованных микроворсинок. В результате биотрансформации обкладочной клетки происходит объединение двух важных транспортных элементов (тубуловезикулы и канальцевые мембраны), необходимых для секреции СК. На мембране тубуловезикул расположены протонные помпы (рис. 2.2), активно транспортирующие ионы водорода против химического градиента в обмен на ионы калия. Ключевым ферментом данного механизма является H^+, K^+ -АТФаза, перемещаемая к канальцевой мембране, где расположены калиевые каналы (рис. 2.3). Калий, присутствующий на люминальной стороне АТФазы, активизирует процесс перекачивания ионов водорода из клетки. Одновременно пассивно, для сохранения электронейтральности, выходит хлор. Хлор выходит через специальные каналы, расположенные на апикальной мембране клеток (см. рис. 2.3). В итоге в просвете канальцев происходит взаимодействие ионов H^+ и Cl^- с образованием СК, поступающей в желудочный просвет. Содержание в желудочном соке ионов водорода и хлора составляет 160 мМ, в плазме же уровень ионов водорода более чем в миллион раз меньше (Коротько Г.Ф., 2009; Пасечников В.Д., 2009; Guyton A.C., Hall J.E., 2005; Rang H.P. et al., 2007).

Более подробно о желудочном кислотообразовании и работе протонных помп будет сказано ниже в соответствующем разделе.

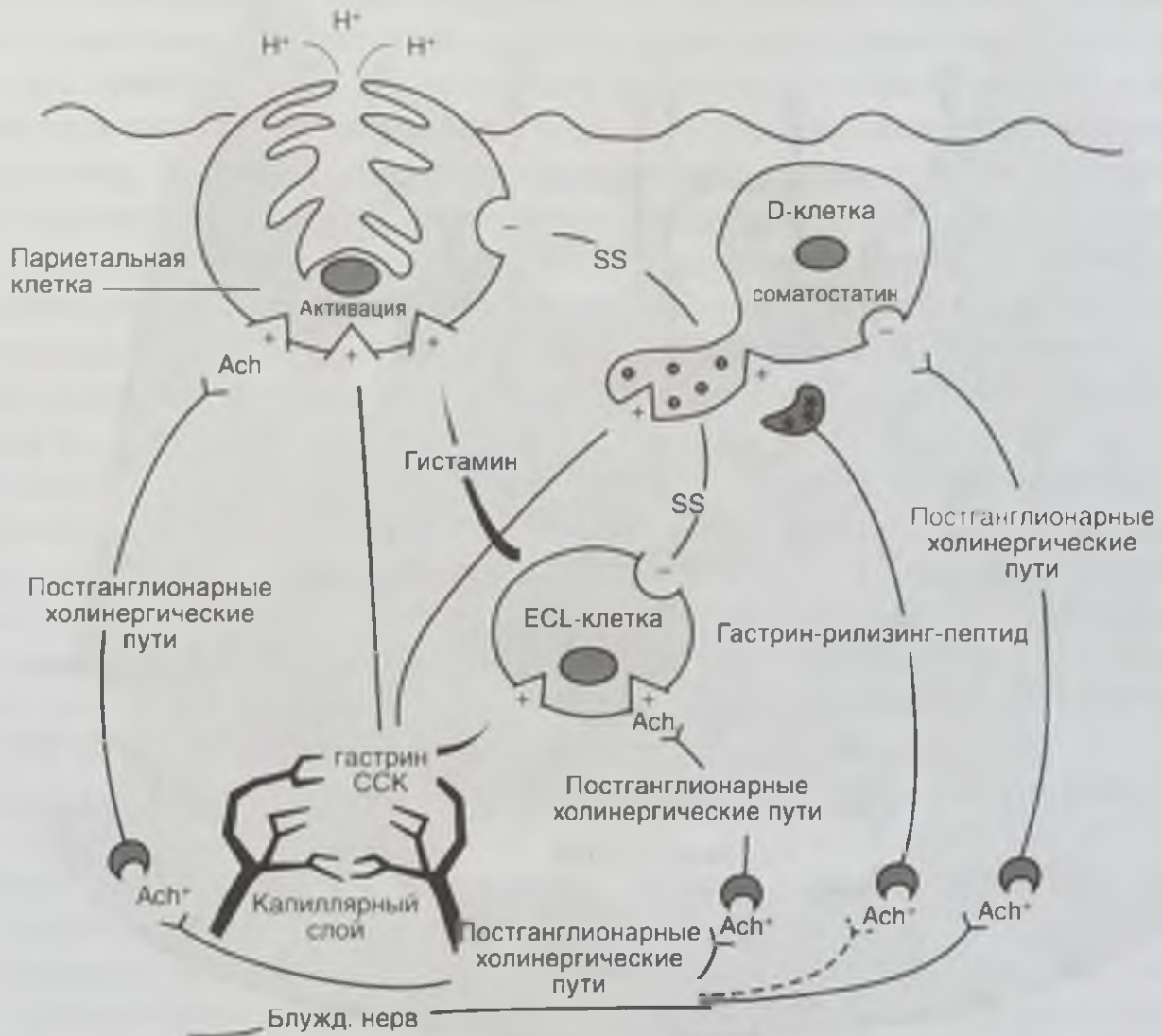


Рис. 2.1. Пути активации обкладочных (париетальных) клеток желудка (модифицировано по Sach G., Hersey S.J., 1991)

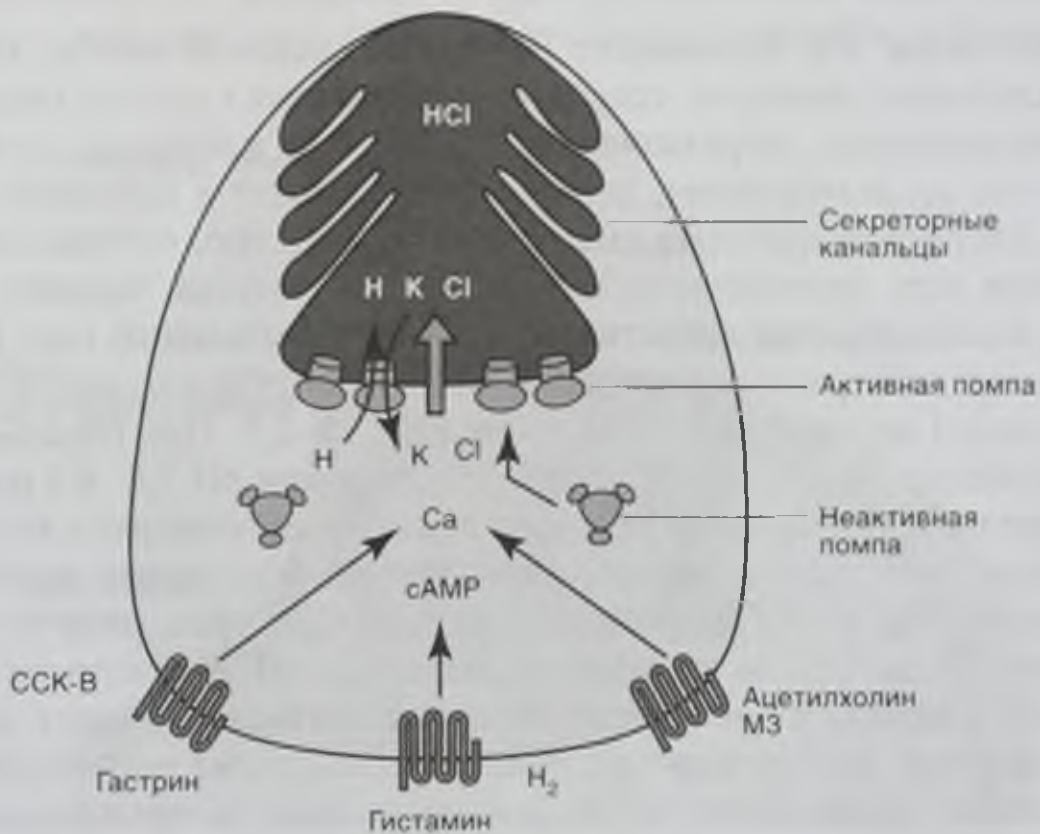


Рис. 2.2. Схема работы париетальной клетки по выработке соляной кислоты (активизация протонных помп) (модифицировано по Sach G., Hersey S.J., 1991)

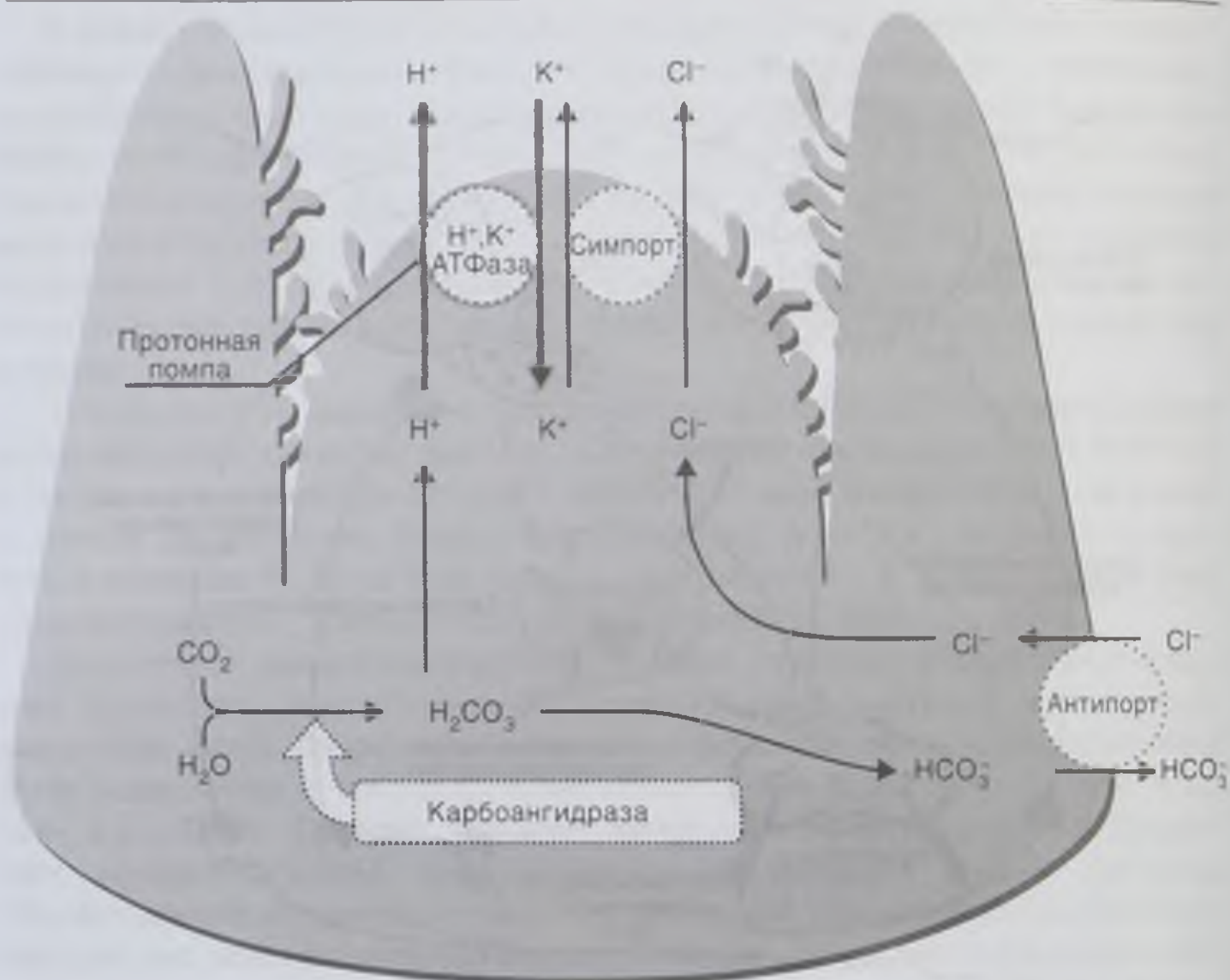


Рис. 2.3. Секретция¹ соляной кислоты париетальной клеткой. Основные транспортные системы (Андреев Д.Н. и др., 2014)

Под действием СК происходят набухание пищевой массы, нарушение структур клеточных мембран, соединительнотканых структур пищи животного происхождения, деградация перевариваемой клетчатки, денатурация белков пищи, их дезагрегация, пепсиноген переходит в активную форму — пепсин I. Хлористоводородная кислота создает кислую, оптимальную среду для действия всех протеолитических ферментов желудка, придает желудочному соку бактерицидные свойства, способствует выделению ряда гормонов, регулирующих работу всей системы ЖКТ. Известно, что максимальная активность пепсина I проявляется в диапазоне рН 1, 2–2,5. При рН 5,5 этот фермент практически утрачивает свою активность, а при рН 7,5–8,0 необратимо инактивируется. Однако при рН 4,5 переваривающая активность желудка снижается только на 30%, а ее поддерживает другой желудочный протеолитический фермент — пепсин II (гастриксин, пепсин С, от греч. *gaster* — желудок), функционирующий при более высоких значениях рН, его оптимум — рН 3,2. Гастриксин, являясь изопепсином по своим физиологическим свойствам, близок к пепсину. Его профермент прогастриксин также секретируется главными клетками фундальных желез, железами тела, интермедиальной зоны

¹ В секрети задействованы H^+, K^+ -АТФаза (протонная помпа), переносчик ионов K^+/Cl^- по типу симпорта, переносчик ионов HCO_3^-/Cl^- по типу антипорта и фермент карбоангидраза, обеспечивающий синтез H_2CO_3 из углекислого газа и воды

желудка, привратника и активируется СК. По объему секреции гастрин уступает пепсину, обеспечивая вместе с последним практически всю необходимую протеолитическую активность желудочного сока. При этом в норме активность пепсина в желудочном соке существенно выше, чем активность гастрина. Характерно, что изоферментный состав протеаз желудочного сока здорового человека может меняться в зависимости от характера стимулятора (пищи, пробного завтрака) и находится в корреляционной зависимости от активности кислотовыделения, тесно сопряжен с ним, регулируясь не только генерализованно, но и, по-видимому, селективно в зависимости от кислотовыделения и интрагастральной кислотности содержимого (Blandizzi С., Colucci R., 1997, Коротько Г.Ф., 2006).

Физиологический смысл существования протеаз, функционирующих при разной кислотности желудочного содержимого, в том, что пищевое содержимое желудка неравномерно и одновременно обрабатывается желудочным соком с самым низким рН из пристеночного слоя желудка. Этот процесс идет постепенно, при непосредственном участии мышечной активности желудка, обеспечивающей послойную обработку желудочного содержимого наиболее кислым желудочным соком и эвакуацию его из тела в антральный отдел, где завершается желудочный этап пищеварения и где максимально активно ферментируется пища изоферментами пепсина, работающими в среде с более высоким рН, каковым и является химус, готовый к эвакуации в ДПК.

Известно также, что в течение 2 ч после еды в полости желудка могут существовать несколько слоев с разным значением рН. Так, неоднородность желудочного содержимого с более низкими значениями рН в верхнем слое желудка, так называемый кислотный карман (рис. 2.4), по сравнению с уровнем кислотности в теле может быть причиной персистенции кислых гастроэзофагеальных рефлюксов в постпрандиальный период и формировать такую патологию, как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ)

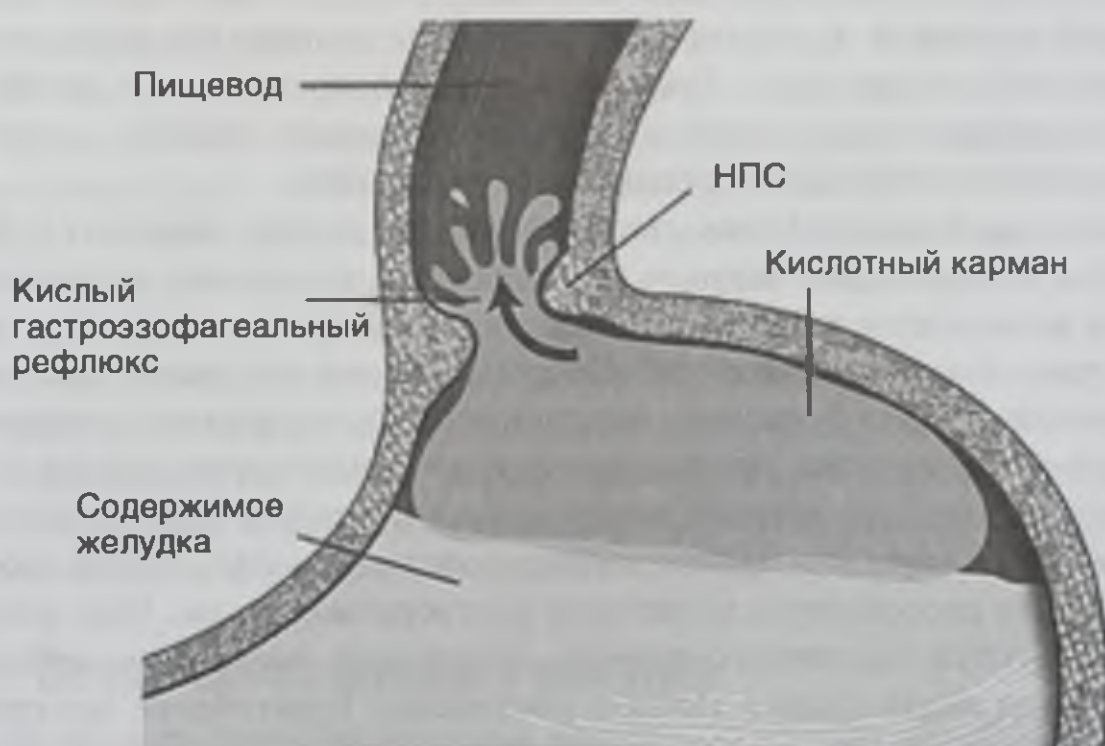


Рис. 2.4. Кислотный карман в желудке у пациентов в постпрандиальный период (по Tytgat G.N. et al., 2008)

(Tytgat G.N., Mccoll K., Tack J. et al., 2008). В дальнейшем содержимое перемешивается и рН выравнивается.

Безусловно, наличие протеаз, ферментирующих белки в разных условиях рН, является важной адаптивной системой желудка, помогающей осуществлять эффективное пищеварение разной по содержанию нутриентов пищи, обладающих собственной буферной емкостью и влияющих на внутрижелудочную кислотную среду.

В грудном возрасте в желудке вырабатывается третья эндопептидаза — химозин (ренин), катализирующая свертывание молока, т.е. превращение растворимого казеиногена в нерастворимый казеин, который в присутствии ионов кальция молока выпадает в осадок в виде творога. Физиологическое значение данного процесса у грудных детей заключается в резком замедлении нерастворимым казеином перистальтики. Этот процесс обеспечивает более полноценную работу протеиназ. У взрослых людей эту функцию выполняет пепсин.

Источниками пищевых белков являются белки животного и растительного происхождения. Животные белки представлены двумя видами:

- фибриллярные белки кожи и опорных тканей (кератин, коллаген, фибрин и миозин);
- глобулярные белки (казеиноген молока, альбумин яичного белка, альбумин и глобулины крови).

К растительным белкам относятся глутелины и проламины, в том числе глутелин из пшеницы, горденин из ячменя, орзенин из риса. К проламинам относятся глиадин из пшеницы и зеин из кукурузы.

Белки состоят из аминокислот, связанных пептидной связью, в которой аминогруппа одной аминокислоты связана с карбоксильной группой другой. Известно, что все аминокислоты разделяются на заменимые и незаменимые (изолейцин, лейцин, метионин, фенилаланин, треонин, триптофан и валин). В некоторых условиях и другие аминокислоты становятся незаменимыми (условно незаменимыми). Так, например, новорожденным необходим гистидин, недоношенным — тирозин, при заболеваниях печени — цистеин, при хронической почечной недостаточности — тирозин.

Для организма человека белок, пополняющийся за счет пищевых субстратов, является чрезвычайно важным компонентом, основным пластическим материалом, в том числе и для самой пищеварительной системы, в частности желудка и тонкой кишки, слизистая которых, являясь постоянно обновляющейся системой, требует белкового материала для полноценной регенерации.

В кислой среде желудка происходит гидролиз пептидных связей (около 10% последних), расположенных между ароматическими аминокислотами, соседствующими с карбоксильными аминокислотами, вызывающий укорочение молекул, что способствует их легкому растворению в воде. При действии пепсина образуются различного размера пептиды и, возможно, небольшое число свободных аминокислот. Пепсин расщепляет практически все природные белки. Исключение составляют некоторые кератины, проамины, гистоны и мукопротеины. Наибольший гидролитический эффект пепсин оказывает на денатурированные с помощью СК белки.

В желудке также частично расщепляются средне- и короткоцепочечные жиры. Процесс осуществляется ферментом — желудочной липазой, а субстратом обычно являются молочный и яичный жиры. Данный процесс также наиболее активен у грудных детей, так как полноценное переваривание жиров возможно при рН 5,5–7,5, и только в эмульгированном виде. У грудных детей в желудке, рН которого равно 5,0, как раз и происходит расщепление эмульгированного жира материнского молока. У взрослых желудочная липаза малоактивна и ее действие ограничивается разрушением липопротеиновых комплексов мембран клеток пищи, что делает жиры более доступными для последующего воздействия на них липазы панкреатического сока. Кроме того, незначительное расщепление жиров в желудке приводит к появлению свободных жирных кислот, которые, поступая в кишечник, участвуют в процессе эмульгирования жиров. Более подробно о желудочном липолизе будет сказано в разделе 2.1.1.1.

Таким образом, наличие фазы желудочного первичного пищеварения в кислой среде является значимым этапом для нормального функционирования всего ЖКТ, и панкреатодуоденальной зоны в частности. Вместе с тем желудочное кислотообразование, его уровень является интегральной величиной, которая зависит от баланса двух функций желудка: кислотообразующей и кислото-нейтрализующей. Последняя осуществляется в основном антральным отделом, мукоцитами, вырабатывающими слизь и бикарбонаты. На последующих этапах пищеварения внутриполостная среда для поддержания активности ферментных звеньев становится нейтральной, а затем щелочной.

По И.П. Павлову, в пищеварительной активности желудка выделяют две фазы (периода): базальную (тошаковую) и стимулированную (пищевую). Последнюю фазу раньше физиологи разделяли еще на три: сложно-рефлекторную (церебральную, мозговую), желудочную (нейрогуморальную) и кишечную. В настоящее время получено большое количество сведений, что пищеварительная активность развивается по более сложному сценарию, в частности центральные и периферические влияния могут частично перекрываться или даже идти параллельно, подчас потенцируя друг друга, а последнюю фазу, по мнению В.Н. Чернова с соавт. (1997), следует выделить в особый период, так как ее проявление характеризуется значительным изменением функционального состояния секреторного аппарата желудка. В этой фазе под влиянием довольно большой группы интестинальных гормонов происходит полное угнетение кислотообразующей функции желудка (КФЖ) и его моторики на период до 30 мин, А-клетки, продуцирующие соляную кислоту, находятся в состоянии рефрактерности. Такая периодичность совпадает с современными представлениями физиологов о цикличности проявлений различных функций в биологических системах.

2.1.1. Секреторная функция желудка

Секреторная функция желудка, являясь основной, обеспечивает и поддерживает многие физиологические процессы в организме, включая главный — желудочное пищеварение, стимуляцию и регуляцию дальнейшего переварива-

ния пищи и всасывания конечных продуктов гидролиза нутриентов в регионе двенадцатиперстной и тонкой кишки.

Секреторной активностью обладают практически все клеточные элементы СОЖ. Поверхностные мукоциты желудка, покрывающие слизистую желудочных складок, валиков и ямок, секретируют Na^+ в обмен на H^+ , HCO_3^- , муцин, и фосфолипиды, участвующие в защите слизистой от повреждения кислотой, пепсином и другими токсичными агентами экзогенного происхождения. Более глубоко расположенные мукоциты секретируют муцин и пепсиноген II.

Главные железы желудка, являющиеся его основным железистым аппаратом и занимающие основную поверхность слизистой, содержат:

- париетальные (обкладочные) клетки, секретирующие HCl , внутренний фактор и гастротеррин (гликопротеин, транспортирующий железо);
- главные и щечные клетки, продуцирующие пепсиноген I;
- добавочные мукоциты.

По последним данным, обнаружены главные клетки, также секретирующие внутренний фактор и гормон, обычно вырабатываемый адипоцитами, — лептин (Sobhani I. et al., 2000). Обнаружено, что лептин-рецепторы имеются на поверхностных мукоцитах, однако роль лептинов в желудочной секреции остается неясной.

Клетки кардиального и пилорического отделов желудка секретируют слизь и пепсиноген II.

Кроме того, желудочные железы (см. раздел 1.5.3.2) содержат многочисленные типы эндокринных и подобных эндокринным клеток, многие из которых тесно вовлечены в регулирование желудочной экзокринной секреции.

Как уже было сказано, соответственно периодам пищеварительной активности различают секрецию в межпищеварительный период (базальная секреция) и постпрандиальную секрецию (стимулированную приемом пищи). Под базальной секрецией желудка понимают спонтанную, главным образом за счет периодической вагальной, циркадной активности, секрецию желудочного сока без наличия стимулирующих воздействий пищевых. Уровень базальной секреции варьирует в зависимости от многих показателей: времени суток, возраста, пола, конституциональных особенностей, характера и режима питания, времени года, температуры окружающей среды, барометрического давления, циркадных ритмов и тому подобных признаков. Так, повышение температуры воздуха и снижение барометрического давления вызывают понижение объемов базальной секреции и уровня тощачевого кислотообразования, и, наоборот, понижение температуры тела, переохлаждение организма сопровождается повышением кислотообразования. Повышение желудочного кислотообразования наблюдается и в весенне-осенний период, в межсезонье. Обычно минимальный уровень базальной секреции приходится на период от 5 до 11 ч утра, а максимальный — от 14 до 23 ч. Секреторная активность в фазу базальной секреции не оказывает влияния на уровень секреции в стимулированную фазу.

Возможно, на уровень базальной секреции желудочного сока у здоровых лиц оказывают влияние и тощачево-продукция гастрина, его концентрация в крови, в норме составляющая 15–100 нг/л.

Прием пищи приводит к активизации протонных помп париетальных клеток (см. рис. 2.2) кислотообразующих желудочных желез и активному росту желудочного кислотообразования, быстро достигая величин пиковой кислотной продукции. Несмотря на это, рН в полости желудка после поступления пищи фактически увеличивается, потому что большинство пищевых продуктов имеют рН, превышающий таковой желудочного сока, главным образом за счет белков, имеющих большую буферную емкость. Этот период небольшой, в дальнейшем происходит быстрое падение внутрижелудочного рН, особенно в пристеночных областях и в верхних отделах желудка (кислотный карман), за счет активной, пиковой работы париетальных клеток, выделяющих водородные ионы, а также за счет истощения буферных емкостей пищи и ее частичной эвакуации из полости желудка. Усредненная динамика изменения рН в кислотопродуцирующей зоне желудка представлена на рис. 2.5.

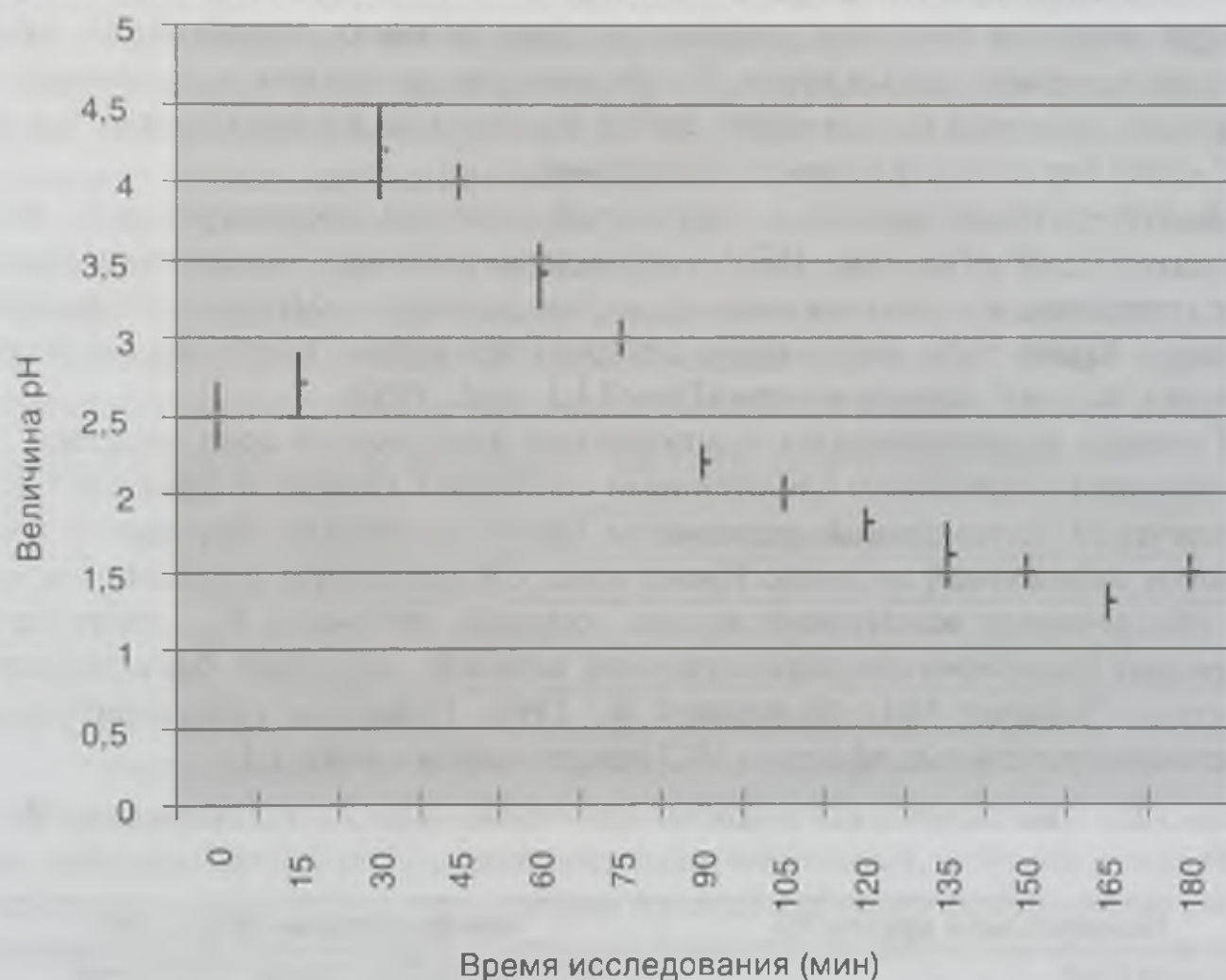


Рис. 2.5. Динамика средних значений ($M \pm m$) внутрижелудочного рН после приема пищи у 26 здоровых добровольцев среднего возраста (16 мужчин и 10 женщин) (данные собственных исследований)

Стимулированная секреция желудка в церебральную, желудочную и кишечную фазы осуществляется под действием многочисленных активизирующих нейрогуморальных факторов, главными из которых являются ацетилхолин, гастрин, гистамин, гипофизарный пептид, простагландин $F_2\alpha$, уровни и активность которых, в свою очередь, находятся под контролем ингибирующих нейромедиаторов и гормонов (соматостатин, секретин, холецистокинин, катехоламины, простагландины E_2 , A и простаглицлин).

2.1.1.1. Состав и свойства желудочного сока

Желудочный сок является продуктом внешнесекреторной и экскреторной работы желудочного эпителия, главным образом желудочных желез. Желудочный сок имеет в своем составе как органические, так и неорганические компоненты. Одной из наиболее характерных особенностей желудочного сока является его выраженная кислая реакция.

Следует иметь в виду, что состав и свойства желудочного сока зависят от многих причин:

- фазы пищеварения (базальная или стимулированная);
- вида и силы раздражителя секреции в стимулированную фазу;
- индивидуальных особенностей секреторного ответа, связанных с возрастом, конституциональным типом и прочими факторами;
- характером принятой пищи.

При обычном пищевом рационе желудок человека вырабатывает около 2,5 л желудочного сока в сутки. По физическим свойствам желудочный сок здорового человека представляет собой бесцветную жидкость с плотностью 1002–1007 без запаха и видимых включений.

Желудочный покровный и железистый эпителий секретирует воду, электролиты (H^+ , K^+ , Na^+ , Cl^- , HCO_3^-), ферменты, активные в кислотном диапазоне (пепсины, желудочная липаза), и гликопротеиды (муцин и внутренний фактор). Кроме того, желудочные железы секретируют в небольшом объеме кальций, магний, цинк и железо (Powell J.J. et al., 1992).

Главным неорганическим компонентом желудочного сока является СК в свободном и связанном с протеинами состоянии. Основная функция СК — обеспечение оптимальной активности протеолитических ферментов (пепсинов и желудочной липазы). Кроме того, СК регулирует секрецию гастрина, обеспечивает всасывание железа, кальция, витамина B_{12} , стимулирует секрецию бикарбонатов поджелудочной железой, оказывает бактерицидное действие (Schubert M.L., Shamburek R., 1990). Основные пищеварительные и непищеварительные эффекты HCl представлены в табл. 2.1.

Таблица 2.1. Пищеварительные и непищеварительные эффекты HCl (Коротько Г.Ф., 2007)

Пищеварительные эффекты HCl	Непищеварительные эффекты HCl
Мацерация пищи. Растворение нутриентов. Денатурация пищевых белков. Изменение структуры белков. Повышение атакуемости белков протеиназами. Активация пепсиногенов. Создание оптимального pH для гидролиза белков пепсинами	Саморегуляция секреции желудка с антральным отделом через гастриновый механизм. Ваго-вагальная рефлекторная фундо-фундальная стимуляция секреции пепсиногенов. Высвобождение секретина, холецистокинина и других гормонов поджелудочной железы и ДПК. Моторные эффекты на желудок и ДПК. Бактерицидность. Усиление иммунных свойств

В целом кислотность содержащегося в полости желудка секрета определяется интенсивностью секреции желудочного сока, содержанием в соке HCl, гидрокарбонатов и слизистых компонентов.

Следует иметь в виду, что концентрация водородных ионов (C_{H^+}) и активность водородных ионов (a_{H^+}) отличаются, так как на активность водородных ионов влияет в первую очередь концентрация иона, а также активность других, подавляющих активность СК ионов, в первую очередь ионов Na^+ и K^+ . Активность водородных ионов полностью отражает только величина pH^1 . В этой связи в настоящее время метод определения свободной СК путем титрования до pH 3,5 практически не применяется, так как дает сведения только о количестве водородных ионов, а не об их активности. Вместе с тем именно величина активности водородных ионов имеет физиологическое значение, так как она, а не собственно концентрация H^+ , определяет условия действия протеолитических ферментов.

Кроме HCl , в составе желудочного сока в нормальных условиях присутствуют такие кислые соединения, как кислые фосфаты и угольная кислота, а при патологии — молочная и масляные кислоты. Помимо хлора СК, в желудочном соке имеют место и нейтральные хлориды.

Содержание K^+ в желудочном соке постоянно и не зависит от его кислотности. Вместе с тем концентрации Ca^+ , Mg^+ , Na^+ находятся в обратной зависимости от кислотности желудочного сока.

В целом электролитный состав желудочного сока (табл. 2.2) зависит от такового крови, а их количественный состав зависит от разведения, т.е. от общего объема секреции. Осмотическое давление желудочного сока выше, чем плазмы крови, а гипертоничность плазмы уменьшает объем секреции и повышает концентрации в соке ионов водорода и хлора.

Таблица 2.2. Ионный состав желудочного сока (Алмазов В.А. и др., 1999)

Ионы	Концентрация (ммоль/л)
H^+	110–120
Na^+	25–108*
K^+	11,5–18 (13,4±0,1)
Cl^+	130–180 (158±0,59)

* Между концентрацией ионов H^+ и Na^+ существует обратная зависимость.

К органическим составляющим желудочного сока относятся: азотсодержащие вещества (до 500 мг/л), представленные мочевиной, мочевой и молочной кислотами, изоферменты пепсиногена (главным образом пепсиногены I и II), гликопротеиды, внутренний фактор, лептин, гастротеррин и иммуноглобулины, лизоцим, муколизин, карбоангидраза, катепсин E и D². Кроме того, желудочный сок содержит практически все аминокислоты, входящие в состав белков. Белковая часть органических компонентов составляет около 3,0 г/л, а мукопротеида — до 0,8 г/л (Коротько Г.Ф., 2007).

Муцин, составляющий основу слизистого слоя желудка, вырабатывается поверхностными и щеечными мукоцитами желудочного эпителиального слоя всех отделов желудка.

Состав слизи желудочного сока представлен в табл. 2.3.

¹ Ранее считалось, что pH выражает концентрацию водородных ионов.

² Роль указанных катепсинов в желудочном пищеварении неизвестна.

Таблица 2.3. Состав слизи желудочного сока (Алмазов В.А. и др., 1999)

Состав	Мг/100 мг слизи
Белок	63,7±6,9
Бикарбонат	14,8±6,9
Липиды	18,1±1,9
Нейтральные липиды	12,5±1,1
Гликолипиды	3,4±0,5
Фосфолипиды	2,2±0,32
Жирные кислоты	0,2±0,1

Помимо перечисленных компонентов, в состав желудочного сока входят клетки слущенного эпителия полости рта, пищевода и желудка, а также клетки крови (нейтрофилы, лимфоциты, плазматические клетки, эозинофилы, макрофаги проглоченной мокроты).

Ключевыми ферментами желудочного сока являются кислые протеиназы, синтезируемые в неактивной форме железами желудка. Основной протеиназой является пепсин I, выделенный Нортропом из желудка свиньи в 1948 г., обладающий протеазным, пептидазным, транспептидазным и эстеразным действием. Пепсин I относится к эндопептидазам, гидролизующим пептидные связи, прилежащие к остаткам ароматических и дикарбоновых L-аминокислот, соседствующих с карбоксильными группами, расщепляя молекулу белков на олигопептиды. Оптимум действия пепсина I находится при pH 1,2–2,0. Для протеолитического действия пепсина I недоступны муцин и кератин волос.

Пепсин I, белок молекулярной массой 3100 Да, образуется путем активации профермента пепсиногена I, белка с молекулярной массой 42 000–43 000 Да, секретлируемого главными и шеечными клетками главных желез желудка (см. раздел 1.5.3.2). Активация пепсиногена I начинается при pH ниже 5,4, достигая максимума при pH, равном 2, и протекает путем аутокаталитической реакции с отщеплением пепсина с двумя активными зонами и малых пептидов (Richter C. et al., 1998).

Пепсиноген I образуется практически постоянно. Клетки снижают активность синтеза во время базальной фазы секреции и повышают при стимулировании секреции приемом пищи по типу обратной связи — чем выше скорость выделения пепсиногена из клетки, тем выше скорость его синтеза, и наоборот (Коротько Г.Ф., 2007). Некоторое количество пепсиногена I может всасываться в кровь и выделяться с мочой в виде уропепсиногена.

Второй по важности желудочный протеолитический фермент пепсиноген II был выделен в 1958 г. Ричмондом и соавт. Пепсиноген II (прогастринсин) секретруется, кроме шеечных мукоцитов и главных клеток фундального отдела желудка, шеечными мукоцитами желез кардиального и пилорического его отделов, а также бруннеровыми железами проксимальной части ДПК. Объем секретлируемого пепсиногена II составляет около 20% продукции пепсиногена I (Jones A.T. et al., 1993). Максимальная активность пепсиногена II находится на уровне pH 3, 2.

Пепсиноген II активнее гидролизует гемоглобин. Кроме того, в составе желудочных протеаз обнаружен и фермент, близкий к пепсиногену II, обла-

дающий выраженным желатиназным действием (в 140 раз более выражено, чем у пепсина). Пепсиноген II в моче не обнаруживается, но присутствует в семенной жидкости.

На самом деле в желудочном соке человека существует довольно много изопепсинов с разным рН-оптимумом активности (Samloff I. M., 1989). Общим является то, что изопепсины, синтезируемые в антропилорической области, активны при более высоких значениях рН. Так, пепсин 5 имеет оптимум активности при рН 2,8–3,4, а пепсин 7 — при 3,3–3,9.

В нейтральной среде пепсины денатурируют и теряют свою активность.

Синтез пепсиногенов происходит поэтапно на рибосомах гранулярного эндоплазматического ретикулума и аппарате Гольджи главных glanduloцитов желудочных желез. Выделение синтезированных проферментов происходит путем экзоцитоза из секреторных гранул, сконцентрированных в процессе внутриклеточного транспорта, в апикальной части клеток.

Химозин — сычужный фермент, наряду с указанными ферментами продолжает протеолиз, начатый пепсином.

Кроме собственно гидролиза пищевых белков, пепсин обеспечивает высвобождение из последних витамина В₁₂, а также разрушает поступившие с пищей соединительнотканые оболочки жировой ткани и клеточные оболочки жировых клеток, подготавливая жиры к дальнейшим этапам пищеварения.

Таким образом, желудочное пищеварение не ограничивается предварительным гидролизом белков, а участвует и в начальном пищеварении липидов. Кроме вышеуказанной функции пепсина, в процессе липолиза участвует и собственно липаза, присутствующая в желудочном соке животных и человека, синтезируемая, как и пепсин, главными клетками желудочных желез и осуществляющая гидролиз длинноцепочечных триглицеридов без предварительного эмульгирования желчью.

Липаза желудочного сока отличается от панкреатического липолитического фермента прежде всего способностью сохранять активность при реакции среды от рН 3 и наличием рН-оптимума активности в присутствии желчных кислот от 4 до 8. Панкреатическая липаза более чувствительна к низким значениям рН. Желудочная липаза обеспечивает гидролиз триглицеридов пищи, и в первую очередь молочных жиров в младенческом возрасте. На важную для пищеварения роль желудочной липазы указывает тот факт, что при значительном нарушении секреторной функции поджелудочной железы и значительном дефиците панкреатической липазы симптом стеатореи присоединяется при далеко зашедшем хроническом панкреатите. Существует мнение, что в поддержании пищеварения жиров в данных случаях определенную роль играет именно компенсаторное увеличение синтеза желудочной липазы (Коротько Г. Ф., 2007; Carriere F. et al., 2005). Однако следует сказать, что ферментативная активность желудочной липазы значительно ниже липазы панкреатического происхождения.

Кроме липолитической активности, желудочный сок, особенно антральный секрет, обладает и амилолитическими свойствами, связываемыми с рекрецией панкреатической амилазы из кровотока (Коротько Г. Ф., 2007).

Важными компонентами желудочного сока являются мукоиды, продуцируемые мукоцитами поверхностного эпителия и желудочных желез. Муцин и HCO_3^- обеспечивают защитное действие против СК и протеолиза.

Муцин, защищающий слизистую оболочку желудка, не одинаков по составу в его отделах и отличается от такового в ДПК. В желудке муцины представлены в основном MUC 2, MUC 5AC, MUC 5B и MUC 6. Секретируемые желудочными мукоцитами гликопротеины, фосфолипиды, глицерогликолипиды и сфинголипиды под воздействием СК и за счет собственных межмолекулярных, дисульфидных связей образуют вязкий гидрофобный слизистый гель, покрывающий желудочный эпителий слоем около 1 мм и препятствующий непосредственному контакту слизистой с кислотным содержимым желудка, не способным растворить данный защитный барьер, устойчивый к широкому диапазону pH, гипертоническим растворам, желчи, нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП) и др. (Engel E., Guth P.H. et al., 1995). Кроме фиксированного к эпителиоцитам желудка слизистого слоя имеется и растворимый слой, который присутствует в составе секретируемого желудочного сока.

Слизистый слой, подобный желудочному гелевому слою, обнаруживается также в желчном пузыре, терминальном отрезке подвздошной кишки и в толстом кишечнике (Toribara N.W., Robertson A.M. et al., 1993). На прочность дисульфидных связей гелевого слоя, прилежащего к эпителиальному пласту, могут влиять пепсин и некоторые другие вещества, например N-ацетилцистеин, нарушая вязкие свойства слизи, гидрофобность слизистого барьера, вызывая вымывание слизистых компонентов в просвет желудка.

Одновременно с продукцией водородных ионов в просвет желудка, трансцеллюлярно, наблюдается параллельная секреция ионов гидрокарбоната (см. рис. 1.20 и 2.3) (средняя концентрация около 45 ммоль/л), часть которых реабсорбируется и попадает в кровоток, обеспечивая, наряду с простагландинами, поддержание барьерной функции СОЖ, противодействуя обратной диффузии ионов водорода. В базальном желудочном секрете щелочной компонент составляет около 70%, а в стимулированном — до 40%. Способность гидрокарбонатов удерживаться в защитном слизистом слое вместе с гидрофобными свойствами слизистого барьера препятствуют обратной диффузии HCl в слизистую оболочку, а также защищают эпителий от агрессивных воздействий компонентов пищи и желчи при дуоденогастральном рефлюксе. Большую роль в препятствовании обратной диффузии ионов водорода в слизистую желудка играют фосфолипиды слизистого барьера¹.

Нельзя также не указать и на сорбционные свойства слизистого слоя. Так, обнаружено, что желудочная слизь сорбирует пепсин, участвующий в пристеночном пищеварении белков в полости желудка, подобно таковому в пристеночном слизистом слое тонкой кишки (Коротько Г.Ф., 2007).

Как уже было сказано выше, в составе желудочного сока присутствует также вырабатываемый париетальными клетками внутренний фактор Касла.

¹ Снижают защитные свойства слизистого барьера за счет уменьшения в составе геля фосфолипидов нестероидные противовоспалительные препараты, желчные кислоты, прочие детергенты химического происхождения и жизнедеятельность *H. pylori*.

необходимый для всасывания в тонком кишечнике витамина B_{12} , участвующего в кроветворении.

2.1.1.2. Механизм образования хлористоводородной кислоты

Под воздействием различных стимулов, главным образом ацетилхолина, гастрина и гистамина, осуществляется высокоэнергетический механизм секреции париетальными (обкладочными) клетками желудочных желез СК. Ионы H^+ , необходимые для синтеза хлористоводородной кислоты, образуются в цитоплазме париетальной клетки в процессе диссоциации воды, гидратации CO_2 и диссоциации вновь образованной угольной кислоты в присутствии фермента карбоангидразы, катализирующей данный процесс (см. рис. 2.3).

Париетальные клетки (см. раздел 1.5.3.2) имеют сложную внутреннюю структуру с большим количеством митохондрий, осуществляющих синтез АТФ, расходуемой в процессе синтеза и выделения ионов водорода в просвет железы (Munson K. et al., 2000). Кроме того, в цитоплазме париетальных клеток существует развитая сеть внутриклеточных канальцев, связанных с поверхностной мембраной, и большое количество так называемых тубуловезикул, находящихся в покоящейся клетке в непосредственной близости от указанных канальцев.

На базолатеральной мембране париетальной клетки располагается рецепторный аппарат, обеспечивающий ее секреторную активацию или торможение с помощью нейротрансмиттеров, гормонов и простагландинов (см. рис. 2.6 на цветной вклейке) (Bertram G. et al., 2009).

Для ацетилхолина на мембране клетки имеются мускариновые M_3 -рецепторы и обнаружено, что активизировать M_3 -рецепторы, вызывая увеличение желудочного кислотообразования, могут алкогольные продукты, полученные путем брожения (Yamaji N., Yokoo Y. et al., 2007). Ацетилхолин может также косвенно стимулировать кислотообразование через стимуляцию M_2 - и M_4 -рецепторов D-клеток, предотвращая выделение SS и его ингибирующее действие на ECL-, париетальные клетки и гастрин (рис. 2.7).

Ацетилхолин, высвобождаясь из окончаний аксонов постганглионарных холинергических нейронов, связывается с мускариновым M_3 -холинорецептором на базолатеральной поверхности париетальной клетки. M_3 -рецептор сопряжен с Gq белком, за счет которого происходит дальнейшая сигнальная трансдукция в клетке (рис. 2.8). Вначале происходит активация фосфолипазы-C, которая катализирует расщепление мембранного фосфолипида фосфатидилинозитол-4,5-дифосфата на инозитолтрифосфат и диацилглицерол (см. рис. 2.8). Затем инозитолтрифосфат открывает кальциевые каналы в эндоплазматическом ретикулуме, что вызывает увеличение концентрации ионов Ca^{2+} в париетальной клетке. Молекулы диацилглицерола совместно с ионами кальция активируют протеинкиназы C, которые фосфорилируют ряд таргетных белков, увеличивающих секреторный потенциал париетальной клетки (Лопина О.Д. и др., 1997; Rang H.P. Yao X., Forte J.G. et al., 2003). IP_3/Ca^{2+} -зависимый механизм активирует морфологическую трансформацию клетки (Kajimura M., Reuben M.A., Sachs G., 1992).

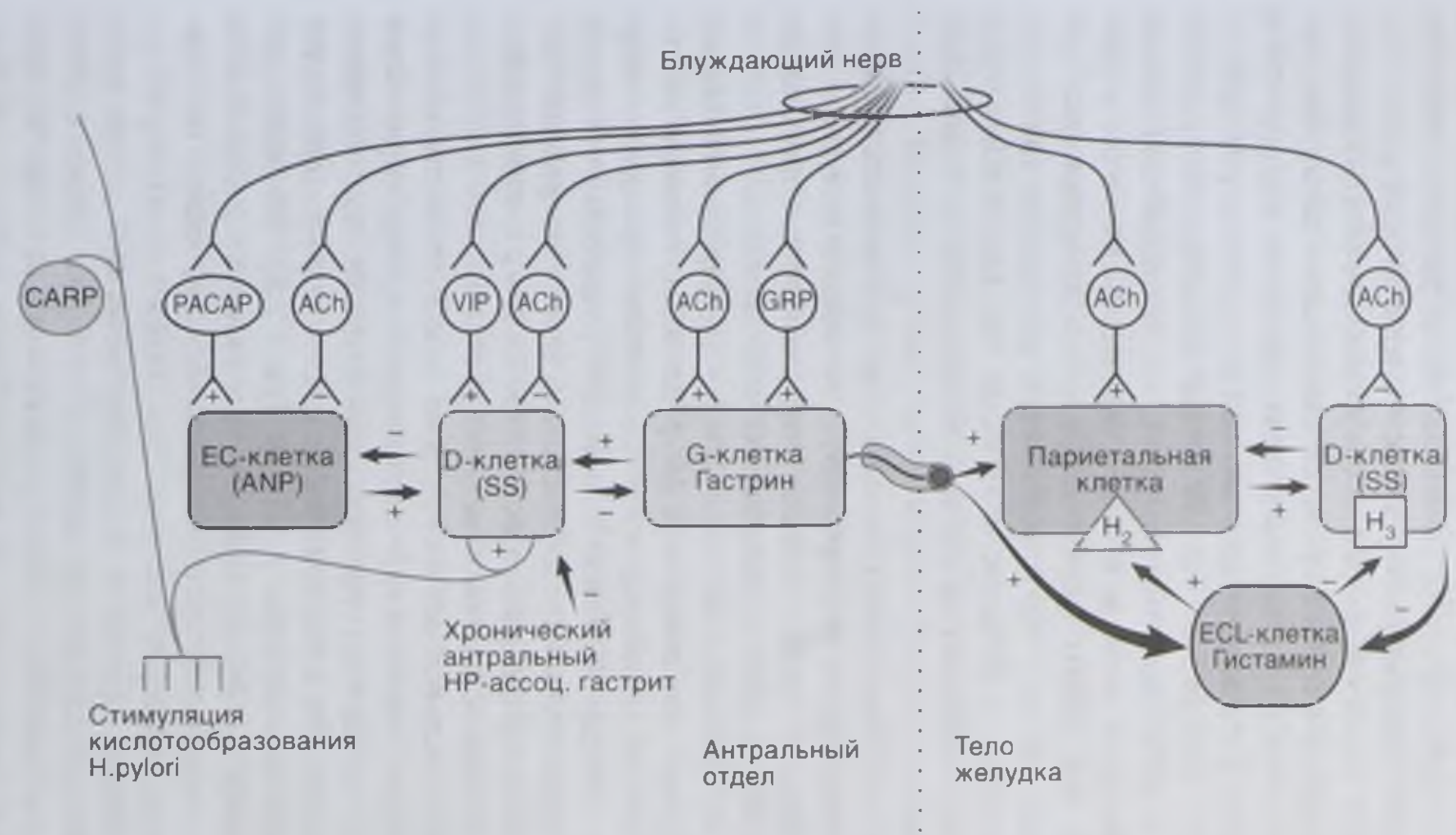


Рис. 2.7. Нейрогуморальная регуляция желудочного кислотообразования (пояснения в тексте) (по Schubert M.L. et al., 2008)

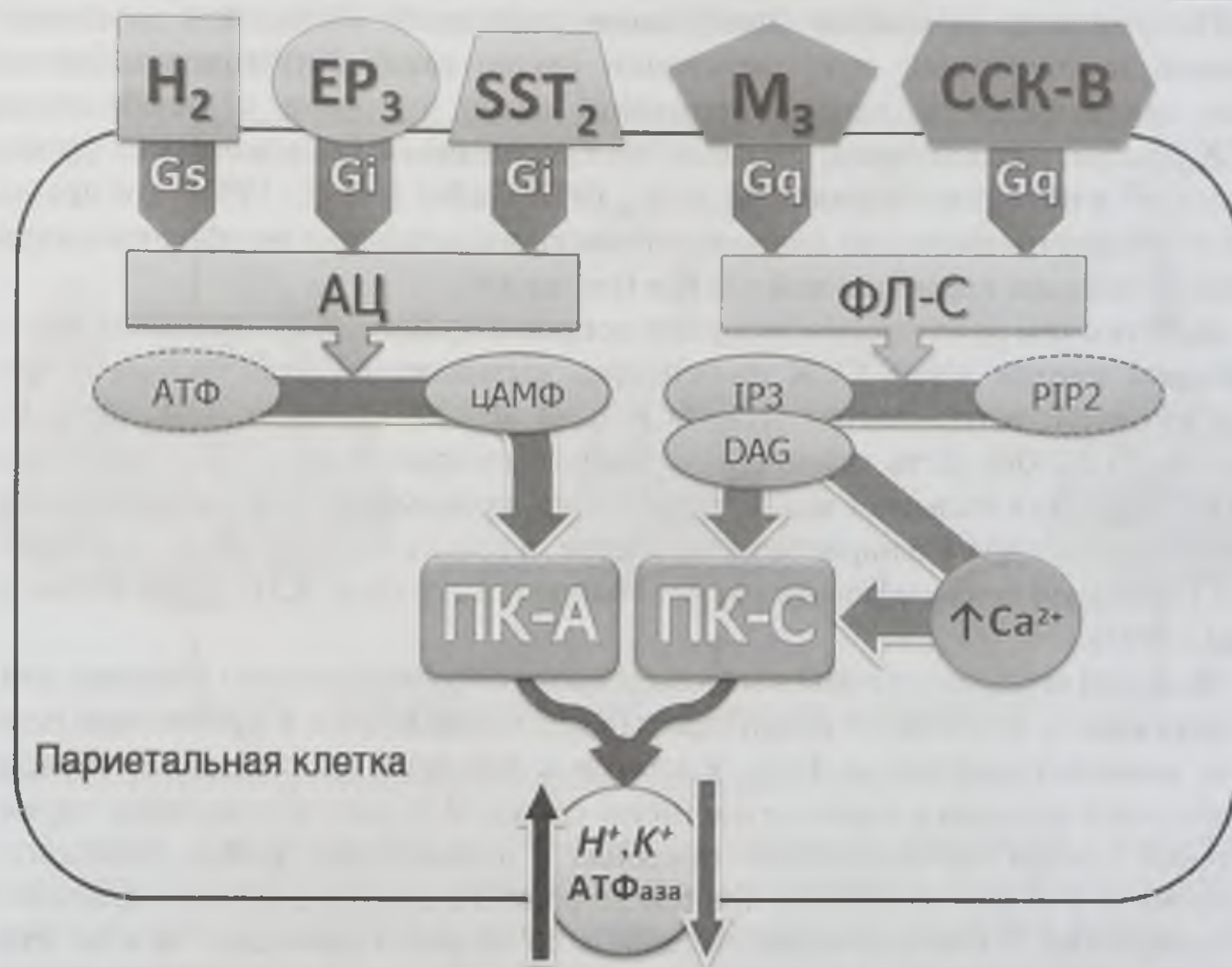


Рис. 2.8. Процессы сигнальной трансдукции в париетальной клетке, задействованные в регуляции ее секреторной активности. АЦ — аденилатциклаза, ФЛ-С — фосфолипаза С, АТФ — аденозинтрифосфат, цАМФ — циклический аденозинмонофосфат, PIP2 — фосфатидилинозитол-4,5-дифосфат, IP3 — инозитолтрифосфат, DAG — диацилглицерол, ПК-А — протеинкиназа А, ПК-С — протеинкиназа С (Андреев Д.Н. и др., 2014)

Также ацетилхолин оказывает опосредованное стимулирующее действие на париетальную клетку, оно реализуется через M_1 -холинорецептор на ECL-клетках, вызывая высвобождение гистамина. Однако прямой путь стимуляции париетальных клеток ацетилхолином является наиболее интенсивным способом стимуляции секреции HCl, в том числе когда H_2 -рецепторы заблокированы или запас гистамина в ECL-клетках исчерпан (Andersson K. et al., 1996).

Гистамин активизирует клетку через H_2 -рецепторы париетальных клеток, действуя аденилатциклазный механизм, связанный с Gs-белком. Существует также и IP_3/Ca^{2+} -зависимый механизм активации (Chew C.S., 1986; Del Valle J. et al., 1992). В результате активации указанного механизма за счет синтеза циклического цАМФ из аденозинтрифосфата (АТФ) внутриклеточная концентрация цАМФ растет, активируется протеинкиназа А (Yao X., Forte J.G., 2003). Таргетными белками этой протеинкиназы являются многие белки цитоскелета, в частности эзрин, который принимает ключевое участие в перестроении апикальной поверхности париетальной клетки, задействованной в процессе активации секреции HCl (Zhou R. et al., 2003). Далее осуществляется фосфорилирование белков, которые регулируют ионные каналы в канальцевых мембранах.

Гастроиновый механизм стимуляции париетальных клеток учитывает прямой и косвенный пути активации секреторной активности. Прямой путь заключается в непосредственной связи гастринина с мембранным ССК_B/гастрин-рецептором, вызывая опосредованный G-белком рост уровня IP₃ и Ca²⁺ в цитозоле (Kijimura M. et al., 1992; Geibel J. et al., 1995), что приводит к фосфорилированию ключевых белков, вызывающих морфологическую трансформацию париетальной клетки (см. ниже).

Вместе с тем некоторыми авторами вопрос о прямом пути активации париетальной клетки через ССК_B-рецепторы, вызывающей стимуляцию секреции кислоты, оспаривается (Hinkle K.L. et al., 2003; Dufresne M., Seva C., Fourmy D., 2006). Есть мнение, что вначале гастринин через ССК_B-рецепторы на ECL-клетках вызывает выброс гистамина, который, в свою очередь, повышает уровень цАМФ в париетальной клетке, и только после этого гастринин сможет напрямую стимулировать париетальную клетку (Soll A.H., 1982; Geibel J. et al., 1995).

Важным внутриклеточным мессенджером, обеспечивающим передачу стимулирующего влияния от рецептора париетальной клетки к протонным помпам, является свободный Ca²⁺. У клетки в покое уровне свободного кальция в цитоплазме низок (около 0,15 мМ). Стимуляция париетальной клетки ацетилхолином приводит к повышению уровня свободного кальция в 4–6 раз за счет его трансмембранного перехода из внеклеточного пространства, с последующим падением до величин меньших, чем до стимуляции. Стимуляция гастринином и гистамином также повышает уровень свободного кальция, но менее выражено, чем на ацетилхолин, и за счет внутриклеточного депо (Muallem S., Sachs G., 1984; Chew C.S., Brown M.R., 1986; Negulescu P.A. et al., 1989; Tari A. et al., 1997; Kulaksiz H. et al., 2000; Schmitz F. et al., 2001; Sachs G., 2003).

Вследствие повышения уровня свободного кальция в цитоплазме оксинтинной клетки образуются комплексы из ионов Ca²⁺ и кальмодулина, которые ускоряют процесс фосфорилирования ключевых белков или ферментов, работающих на синтез HCl.

Антагонисты ССК_B-рецептов гастринина заметно уменьшают гастринин-стимулируемую или стимулируемую приемом пищи желудочную кислотную продукцию (Murphy M.G. et al., 1993; Beltinger J. et al., 1999). Косвенный путь активации обкладочной клетки гастринином заключается в первоначальном воздействии гастринина на ССК_B/гастрин-рецепторы энтерохромаффиноподобных клеток, располагающихся в непосредственной близости от париетальных клеток, которые выделяют гистамин, стимулирующий паракринным путем обкладочную клетку главной железы желудка. Причем косвенный механизм обеспечивает более выраженную секреторную активность париетальной клетки, чем прямой. И наоборот, блокада H₂-рецепторов гистамина, или гистаминовое истощение ECL-клеток, значительно ослабляет продукцию HCl при изолированной сохраненной стимуляции ССК_B/гастрин-рецепторов париетальных клеток (Andersson K. et al., 1996). Кроме того, релизинг гистамина контролируется блуждающими нервами посредством соматостатина, тормозящего активность ECL-клеток

(Коротько Г.Ф., 2007). Высвобождение SS из D-клеток также саморегулируется уровнем pH (рис. 2.9).

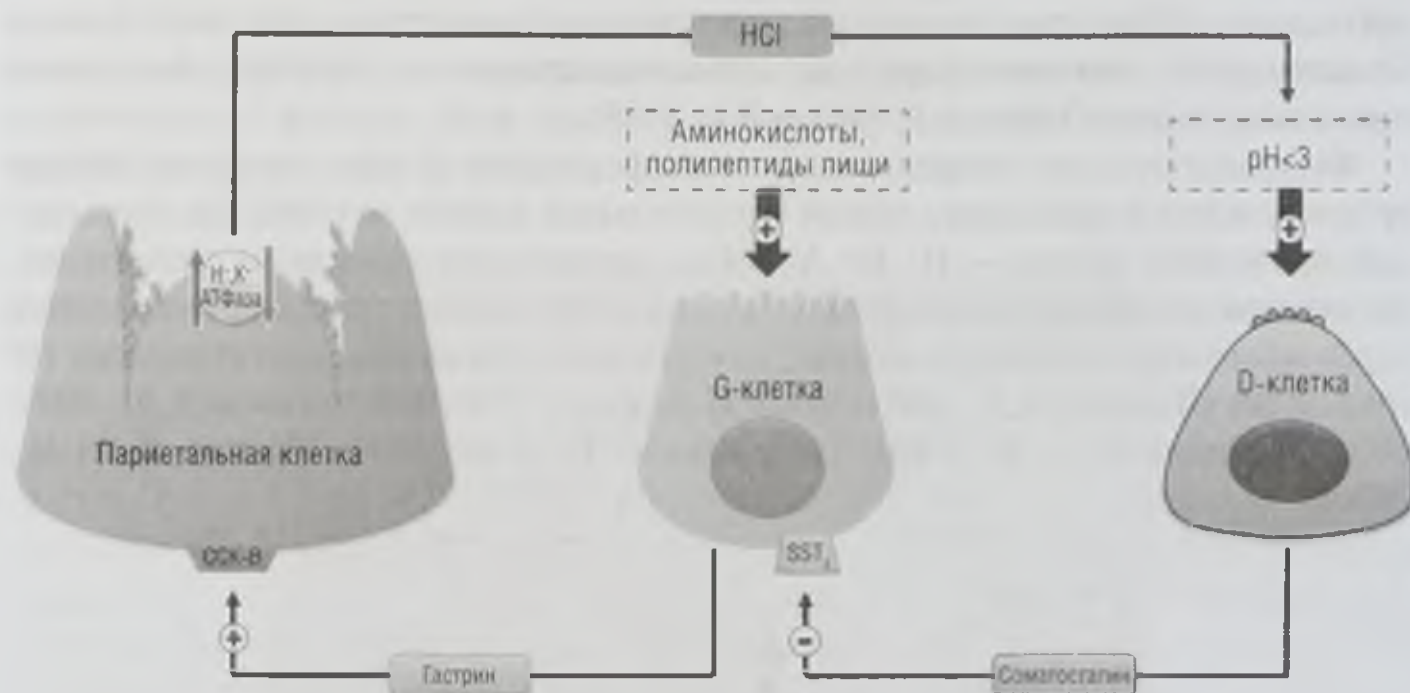


Рис. 2.9. Механизмы саморегуляции желудочного кислотообразования

Следует учитывать, что активизация гастринового механизма стимуляции секреции HCl может осуществляться и путем раздражения пищей механорецепторов желудка (растяжение), через влияние продуктов гидролиза белков (протеины, аминокислоты), а торможение — через закисление антрального отдела желудка, тормозящего высвобождение гастрина, вплоть до полной остановки секреции при pH около 1,0 (см. рис. 2.9). Для каждого из видов стимуляторов желудочного кислотообразования (механическое растяжение, аминокислоты, мясной экстракт, алкоголь и др.) существуют свои оптимумы pH запуска и ингибирования гастрин-зависимого механизма саморегуляции секреции СК.

Все три вида рецепторов париетальной клетки относятся к рецепторам третьей группы, передающим сигнал через гетеротримерные G-белки (см. рис. 2.8). Они могут регулировать ряд эффекторов, включая аденилатциклазу. Эти рецепторы имеют семь сегментов, состоящих приблизительно из 20 или 25 гидрофобных остатков, образующих трансмембранные спирали (Del Valle J. et al., 1992; Kijimura M. et al., 1992; Kopin A.S. et al., 1992).

В процессе активации париетальной клетки (стимуляции секреции) мембраны тубуловезикул сливаются с мембранами внутриклеточных канальцев, формируя на апикальной поверхности клеток направленные внутрь цитоплазмы секреторные каналы с образованием микроворсинок, в десятки раз (до 75%) увеличивающих поверхностную площадь клеток (Helander H.F., Hirschowitz B.L., 1972; Helander H.F. et al., 1986; Ito S., 1987) (см. рис. 1.33). Увеличившиеся количественно и значительно удлинившиеся микроворсинки практически полностью заполняют просвет каналикул. Данный процесс, носящий название морфологической трансформации париетальных клеток и сопровождающийся объединением двух важных структурных транспортных внутриклеточных элементов (тубуловезикулы и канальцевые мембраны), необходим для осуществления адекватной продукции СК (Helander H.F., 1984; Modlin I., Sachs G., 1998; 1999). После осуществления

секреторного цикла процесс трансформации идет в обратном направлении с восстановлением тубуловезикул, вновь заполняющих цитоплазму кислотообразующих клеток. При этом по времени реверсия в тубуловезикулы занимает в разы большее время, чем трансформация, вызванная приемом пищи (часы, по сравнению с минутами) (Gilbert A.J., Hersey S.J., 1982).

Физиологический смысл такой трансформации в том, что в мембрану тубуловезикул в состоянии покоя париетальной клетки встроена так называемая протонная помпа — H^+, K^+ -АТФаза, являющаяся ключевым ферментом, энергетически обеспечивающим весь процесс активного транспорта протонов через клеточную мембрану против химического градиента, достигающего 10^6 (рис. 2.10) (Лопина О.Д., 2002; Маев И.В. и др., 2006; Пасечников В.Д., 2009; 2010; Wallmark B. et al., 1980; 1981; Stewart B. et al., 1981; Munson K. et al., 2000).

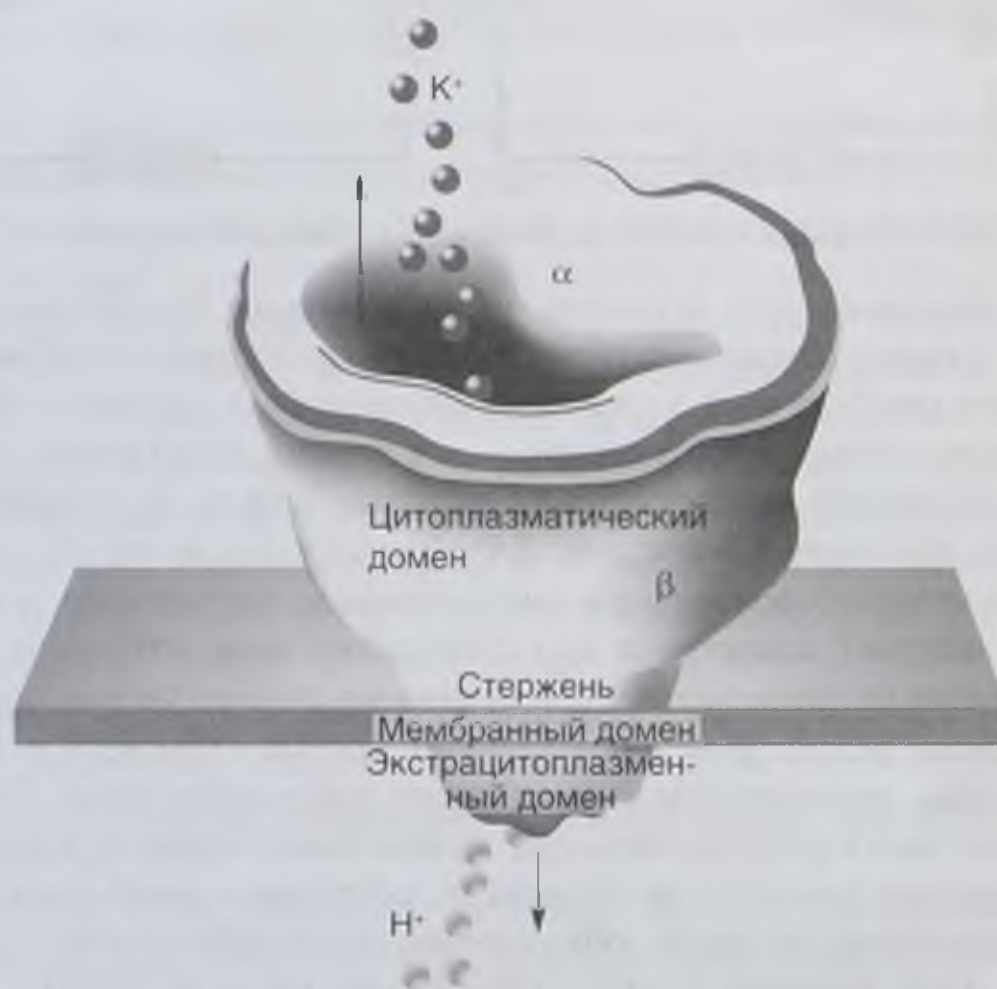


Рис. 2.10. Протонная помпа, схема расположения на мембране париетальной клетки (модифицировано по Modlin I., Sachs G., 1998)

H^+, K^+ -АТФаза — фосфорилирующая АТФаза, использует энергию, выделяющуюся при гидролизе терминальной фосфатной связи высокоэнергетического АТФ (АТФ гидролизуется до аденозиндифосфата и неорганического фосфата). Фосфорилированная помпа (процесс идет с участием ионов Mg^{2+}) связывает водородный ион с образованием ионгидрониума — H_3O^+ (водородного иона, связанного с молекулой воды), который транспортируется по направлению к секреторному канальцу¹. При переносе протонов водорода через мембрану канальца происходит изменение структуры белка помпы,

¹ В обычном, упрощенном варианте говорится о транспорте не ионгидрониума, а протона — H^+ .

изолирующее водородный ион от цитоплазмы. Это своего рода шлюз, препятствующий возврату H^+ в цитоплазму. Далее, при малой затрате энергии, протон транспортируется через мембрану каналца и меняется на ион K^+ , после чего происходит высвобождение фосфата от помпы и перенос K^+ в цитоплазму клетки. Весь процесс работы протонной помпы схематично изображен на рис. 2.11.



Рис. 2.11. Последовательность реакций, сопряженных с распадом АТФ, и образование фосфоэнзима для транспорта протонной помпой (по Sachs G., Hersey S.J., 1991): 1 — фосфорилирование и связывание водородного иона протонной помпой (E_1) с образованием ионгидрониума (H_3O^+); 2 — перенос H^+ через каналюлярную (E_1 меняет свою структуру и становится E_2); 3 — ион K^+ связывается с кислотной помпой в обмен на ион H^+ ; 4 — высвобождение фосфата из кислотной помпы; 5 — перенос иона K^+ через каналюлярную мембрану (обратная смена структуры E_2 на E_1); 6 — высвобождение иона K^+ в цитозоль париетальной клетки

H^+, K^+ -АТФаза впервые была идентифицирована в 1973 г. А. Ganser и J. Forte при изучении кислотопродуцирующих клеток лягушки-быка (Бельмер С.В., 2004).

В процессе морфологической трансформации париетальных клеток тубуловезикулы с заранее синтезированными и встроенными в их мембрану протонными помпами сливаются с каналцевыми мембранами в непосредственной близости от K^+ -каналов, присутствие которых активизирует протонную помпу (Hersey S.J., Sachs G., 1995). В состоянии покоя оксинтной клетки в каналюлах протонных помп мало (до 20% их массы), и они осуществляют базальную секрецию водородных ионов (Smolka A. et al., 1983). Процессы морфологической трансформации в фазу стимулированной секреции и реверсии идут, возможно, при помощи фосфорилированного цитоскелетного белка

эзрина, актина. GTPазы¹, клатрина² и других транспортных белков (Black J.A. et al., 1982; Hanzel D. et al., 1991; Forte J.G. et al., 1998; Okamoto C.T., 2000; Karvar S. et al., 2002).

Смысл данного процесса в том, что для активизации H^+K^+ -АТФазы и переноса протонов через клеточную мембрану, помимо энергии гидролиза АТФ, необходим противоположно направленный градиент концентрации K^+ , а мембрана тубуловезикулы непроницаема для калия. Только слияние канальцевых мембран с калиевыми каналами и тубуловезикул с протонной помпой обеспечивает электронейтральный, но энергозатратный, также за счет гидролиза АТФ, транспортный обмен катионов K^+ , поступающих в клетку на протоны H^+ , покидающие ее (Ganser A.L., Forte J.G., 1973; Lee J. et al., 1974; Sachs G. et al., 1976; Forte J.G. et al., 1977). Одновременно для сохранения электронейтральности и образования СК из клетки через специальные каналы, расположенные на ее апикальной и базолатеральной мембранах, осуществляется пассивный (электронейтральный) выход анионов Cl^- , а через калиевые каналы — K^+ (см. рис. 2.3), который вновь меняется на H^+ , и т.д., так называемый рециклинг K^+ , без которого невозможна работа протонной помпы (Sachs G. et al., 1976; Wolosin J.M., Forte D.D., 1984)³. В результате париетальной клеткой при высокой скорости секреции секретировается H^+ и Cl^- в количестве до 160 мМ (рН 0,8). Молекулы воды, по-видимому, следуют за секрецией HCl пассивно, однако и активный транспорт не исключен (Misaka T. et al., 1996). Следует отметить, что уровень скорости секреции H^+ превышает активность выхода воды, делая желудочный сок гипертоничным относительно плазмы крови.

Характерно, что вновь образуемая СК выделяется в просвет железы и далее в желудочный просвет под большим гидростатическим давлением, до 17 мм рт.ст., что является необходимым условием преодоления сопротивления слизистого барьера (Johansson M., Synnerstad I., Holm L., 2001).

Базальная и стимулируемая концентрация H^+ , определяемая с помощью рН-метрии, в желудочном соке человека гораздо меньше (от 50 до 100 мМ), чем его непосредственно секретированная концентрация, указанная выше (Feldman M., Goldschmiedt M., 1991). Это различие связано с тем, что, несмотря на высокую толерантность апикальной поверхности желудочного эпителия к H^+ и Cl^- , имеет место небольшой объем обратной диффузии. Кроме того, концентрация H^+ в желудочном соке ниже еще и потому, что секретированный H^+ разбавлен секретом от других, непариетальных, желудочных секреторных клеток, а также нейтрализован желудочным бикарбонатом.

Возврат в париетальную клетку анионов Cl^- обеспечивается через анионообменник — HCO_3^-/Cl^- , расположенный на базолатеральной мембране париетальной клетки (см. рис. 2.3). В процессе образования СК в париеталь-

¹ Ключевой транспортный белок.

² Клатрин (англ. clathrin) — внутриклеточный белок, основной компонент оболочки окаймленных пузырьков, образующихся при рецепторном эндоцитозе. Клатрин был впервые описан в 1975 г. британским биологом Барбарой Пирс.

³ Блокада каналов K^+ , равно как и мембранных рецепторов Ca^{2+} , является одним из перспективных направлений для поиска новых путей контроля над гиперсекрецией HCl при кислотозависимых заболеваниях ЖКТ.

ной клетке путем диссоциации двух молекул воды и последующего транспорта H^+ из цитоплазмы в просвет желудка внутри клеток накапливаются ионы OH^- . Для предотвращения защелачивания и гибели клеток из указанных OH^- ионов и CO_2 ферментом карбоангидразой II катализируется образование HCO_3^- (см. рис. 2.3), который, в свою очередь, транспортируется через базолатеральную мембрану в обмен на Cl^- (электронейтральный транспорт) и поступает в кровяной капиллярный восходящий «щелочной поток», обеспечивающий защиту клеток от обратной диффузии ионов водорода и предотвращающий повреждения клеток (см. рис. 1.20). Таким образом, в париетальных клетках во время секреции H^+ поддерживается рН на слабощелочном уровне (7,4–7,5) (Paradiso A.M. et al., 1984; Muallem S. et al., 1985; Schreiber S. et al., 2000).

Помимо указанных транспортных систем, в базолатеральной мембране париетальной клетки имеется натриевый насос, осуществляющий обмен внутриклеточного Na^+ на внеклеточный K^+ и Na^+/H^+ — обменник, обменивающий ионы Na^+ на H^+ , восполняющий концентрации натрия в цитоплазме, количество которого может снижаться при работе Na^+/K^+ транспортера ионообменника (транспорт идет по градиенту концентрации из внеклеточной среды в цитоплазму). При стимуляции париетальной клетки данный процесс увеличивается, в том числе, по-видимому, за счет роста концентрации внутриклеточного кальция (Muallem S. et al., 1988).

Протонный насос — гетеродимер, состоящий из двух подгрупп — α - и β -субъединиц полипептида (рис. 2.12). Большая α -каталитическая подгруппа (субъединица, цепь) с молекулярной массой около 114 000 Да, находясь в цитоплазме клетки, гидролизует АТФ и образует канал на апикальной мембране, осуществляющий транспорт ионов (Spicer Z. et al., 2000). Меньшая (молекулярная масса около 55 000 Да) гликозилированная β -подгруппа (субъединица), находящаяся на мембране со стороны каналикулы, транспортирует и стабилизирует α -субъединицу на мембране (Scarff K.L. et al., 1999; Munson K. et al., 2000; Asano S., Kawada H., Kimura T. et al., 2000).

α -Субъединица (цепь полипептидов из 1034 аминокислот) пересекает апикальную мембрану 10 раз, формируя канал, при этом N- и C-концы цепи находятся внутри клетки (Shull G.E., Lingrel J.B., 1986; Maeda M. et al., 1988). Большая часть (до 80%) α -субъединицы расположена в цитоплазме париетальной клетки, около 12% ее находится в зоне мембраны, и только 5% α -субъединицы выступает в просвет каналикулы. Цитоплазматическая часть (домен) связана с АТФ, процессами образования энергии и транспортирования ионов через канал стержневого, мембранного и канальцевого доменов помпы (Modlin I., Sachs G., 1998).

β -Субъединица помпы, пептид, состоящий из 291 аминокислоты, пересекает мембрану однократно, при этом как трансмембранный ее фрагмент, так и большая (до 80%) внеклеточная, гликозилированная часть данной субъединицы помпы взаимодействуют с α -субъединицей (Reuben M. et al., 1990; Hall K. et al., 1990; Munson K.B. et al., 1991; Modlin I., Sachs G., 1998). Функциональное значение β -субъединицы помпы точно не установлено. Существуют данные, что, по-видимому, эндоплазматический участок



Рис. 2.12. Гетеродимерная структура протонной помпы (модифицировано по Modlin I., Sachs G., 1998)

β-субъединицы (тетрапептидная группа) участвует в механизме возврата париетальной клетки от «активного» секреторного состояния к фазе покоя (тубуловезикулярным мембранам). Подобная тетрапептидная группа присутствует в рецепторе трансферрина, обеспечивающего механизм эндоцитоза Fe^{2+} . В эксперименте на мышах обнаружено, что мутация, затрагивающая данный тетрапептидный участок, ведет к повышенной активности протонной помпы, увеличивая кислотную продукцию париетальных клеток и вызывая гиперплазию желез (Courtois-Coutry N. et al., 1997).

Кроме того, считается, что именно данная субъединица является антигенной структурой, ответственной за развитие аутоиммунного гастрита (типа А) (Sachs G., Hersey S.J., 1991).

Альфа-цепь может быть необратимо ингибирована ковалентными антагонистами типа замещенных бензимидазолов (омепразол, S-изомер омепразола эзомепразол, лансопразол, пантопразол и рабепразол), носящих название ИПП. ИПП тотально ингибируют секрецию обкладочных клеток, независимо от типов секреторных стимулов и активизации тех или иных рецепторов (Dammann H. et al., 1999; G. Stedman C.A. M., Barclay M.L., 2000; Welage L.S., Berardi R.R., 2000; Metz D.C. et al., 2000; Kahrilas P.J. et al., 2000). ИПП имеют своей мишенью участки α-цепи (главным образом сульфгидрильные группы цистеина в позиции 813 и 822), лежащие между 5-й и 6-й трансмембранными ее областями, по-видимому, внутри мембраны (см. рис. 2.12). Данный участок α-цепи характеризуется повышенной конформационной подвижностью в процессе транспорта H^+ протонной помпой. Блокада конформационных переходов лежит в основе необратимого ингибирования протонной помпы сульфенамидной формой ИПП, связывающейся кова-

лентно с SH-группами каталитической субъединицы протонной помпы. α -Цепь также может быть ингибирована конкурентными антагонистами K^+ (Munson K. et al., 2000).

Оптимальными условиями функционирования протонной помпы являются нейтральные значения pH внутри клетки и концентрации АТФ ниже физиологического уровня, при этом активизируется помпа низкими концентрациями K^+ во внеклеточной среде (Лопина О.Д., 2002).

Снижение секреции HCl при использовании ИПП приводит к ответной реакции париетальных клеток, заключающейся в попытке восстановления ее секреторной активности через повышение сывороточного уровня гастрин, стимулирующего через SSK_B -рецепторы гастрин на ECL-клетках выброс гистамина, активизирующего синтез новых протонных помп (Tari A. et al., 1993).

Период полужизни протонных помп составляет около 30 ч. Синтез протонных помп производится в эндоплазматическом ретикулуме обкладочной клетки при наличии Mg-АТФ, H^+ и K^+ (см. рис. 2.13 на цветной вклейке).

В нормальных условиях, при отсутствии стимуляции рецепторного аппарата париетальной клетки протонные помпы подвергаются эндоцитозу вместе с участком мембраны, в который они встроены.

2.1.1.3. Возрастные аспекты желудочной секреции

Париетальные клетки и H^+, K^+ -АТФаза обнаруживаются в зачаточных железах кислотопродуцирующей и пилорической областей эмбриона человека к концу I триместра беременности, но к моменту рождения локализованы только в кислотопродуцирующей зоне желудка (Kelly E.J., Brownlee K.G., 1993). В развитии париетальных клеток, протонных помп и энтерохромоаффиноподобных клеток большую роль играет гастрин, что доказано экспериментально, путем исключения гена, ответственного за синтез гастрин. Оказывается, что без участия гастрин полностью отсутствуют как базальная кислотная продукция, так и секреторная реакция на гастрин, гистамин и карбахол (агонист мускариновых рецепторов). Морфологическое исследование париетальных клеток у данных экспериментальных животных (мыши) с исключением гена гастрин выявляет гипоплазию париетальных клеток с функционально неполноценными протонными помпами, а ECL-клетки имеют дефицитные уровни гистидин-декарбоксилазы. Характерно, что активность протонных помп и секреция СК частично восстанавливаются при послеродовом введении гастрин (Friis-Hansen L. et al., 1998).

В послеродовой период продукция СК составляет не более 50% среднего уровня взрослых лиц, постепенно увеличиваясь и достигая у большей части индивидуумов обычных для взрослых уровней кислотной продукции к двум годам, что связано с переходом на разнообразное питание с включением в рацион твердой пищи. У ряда лиц полноценное кислотообразование формируется только на втором десятилетии жизни (Agunod M. et al., 1969; Kelly E.J. et al., 1993).

У здоровых людей уровень желудочной секреции сохраняется практически постоянным на протяжении всей жизни (Hurwitz A. et al., 1997; Trey G. et al., 1997). На статистические данные, касающиеся средних уровней секреции у лиц пожилого и старческого возраста (90 и более лет), оказывает влияние общий уровень распространенности хронического атрофического гастрита, в том числе ассоциированного с *H. pylori*, в том или ином регионе земного шара. Так, в Норвегии, где заболеваемость хроническим атрофическим гастритом (АГ) довольно высока, базальный уровень рН ниже 3 обнаруживается только у 20% населения (Husebye E. et al., 1992). В Великобритании средний рН составляет 2,7, а в США — 3,68 (Kekki M. et al., 1982; Feldman M., Cryer B., 1996; Pereira S.P. et al., 1998). Вместе с тем определено, что с возрастом параллельно снижению синтеза простагландинов снижается секреция бикарбонатов, противодействующих кислотной агрессии (Cryer B., Redfern J.S. et al., 1992).

2.1.1.4. Регуляция желудочной секреции

Физиологическая регуляция желудочного пищеварения, в основе которой лежит секреторная активность пищеварительных желез, осуществляется рефлекторным путем, за счет функционирования безусловных и условных рефлексов с дистантных и контактных экстеро- и интерорецепторов. Замыкание рефлекторных дуг осуществляется на уровнях коры и ствола головного и спинного мозга, в экстрамуральных и интеромуральных ганглиях (см. рис. 2.14 на цветной вклейке). Кроме того, в тесном контакте с нейрогенной регуляцией осуществляется гуморальный контроль функционирования пищеварительных желудочных желез пептидами и аминами эндокринных клеток СОЖ и кишечника. Параллельно функционируют слизистые клетки, поддерживающие процессы пристеночного пищеварения и защиты слизистой от эндо- и экзогенных агрессивных факторов.

Особенности желудочной секреции, ее непрерывность или периодичность, продолжительность, интенсивность и т.п. характеристики полностью зависят от биологического вида живого организма и характера его питания, причем стереотипы питания и секреторной активности могут меняться в достаточно короткие сроки (несколько дней). Вместе с тем беспорядочность режима питания, частая его смена могут привести к серьезным нарушениям пищеварительного процесса. У человека в связи с характером его питания в большинстве случаев наблюдается непрерывный тип желудочной секреции со снижением активности в ночные и утренние часы. Следует иметь в виду, что пищеварительная активность желудка меняется в зависимости от периода жизни и возраста человека. Так, в период грудного вскармливания пепсин успешно гидролизует белки молока. В дальнейшем происходит адаптация пепсина к гидролизу яичного, мясного и растительного белков. Разный характер секреции желудка наблюдается и на определенные компоненты пищи, что было убедительно показано еще экспериментами И.П. Павлова (1897) и Х.С. Коштоянца (1957) и легло в основу применения тех или иных пробных завтраков для определения секреторной активности желудка.

Прием пищи приводит в действие всю пищеварительную систему желудка и других отделов ЖКТ. Два главных пусковых механизма обеспечивают возбуждение желудочной секреции после приема пищи: цефалический путь — через вагусное возбуждение, запускающийся еще до непосредственного поступления пищи в желудок (обеспечивает одну треть от всего стимулированного объема желудочной секреции СК), и второй путь — через непосредственное взаимодействие пищи с желудочно-кишечным трактом (две трети объема HCl).

Стимуляция пищеварительной активности через вегетативную нервную систему начинается при раздражении зрительного, обонятельного и вкусового анализаторов соответственно видом, запахом и вкусом принимаемой пищи (см. рис. 2.15 на цветной вклейке). (Коротько Г.Ф., 2007; Tache Y., 1987; Debas H.T., 1987; Sachs G., 2003).

Немаловажное значение имеют обстановка, сопутствующая приему пищи, настрой человека, чувство голода, аппетита (см. рис. 2.15). Большое значение имеет уровень сахара в крови и инсулина (Modlin I., Sachs G., 1998). Последний является одним из сильных стимуляторов желудочной секреции (Пасечников В.Д., 2010).

Полученная указанными анализаторами информация, обработанная в коре больших полушарий, боковых отделах гипоталамуса, ядре солитарного тракта, вызывает одновременно общую, системную реакцию, в первую очередь кровотока (увеличение минутного объема на 30–80%) (Коротько Г.Ф., 2007), и местную, преобразуемую в дорсальных вегетативных ядрах блуждающих нервов (парасимпатическая регуляция) в стимулирующее воздействие, распространяющееся по нервным волокнам до стенки желудка. Симпатическая регуляция осуществляется через волокна симпатического ствола, узлы солнечного и брыжеечных сплетений. Постганглионарные нейроны иннервируют париетальные, главные, ECL-, G- и D-клетки желудочного эпителия, а также клетки мышечного слоя желудка.

Практически одновременно, при поступлении первых порций пищи в желудок, начинается основная работа и адаптация к ней со стороны мышечной системы, получающей импульсы от барорецепторов. Пищевые механические, температурные и химические раздражители, стимулы, приводят к активизации нервных и эндокринных механизмов, которые и запускают в работу пищеварительные железы желудка. Известно, что объем афферентной информации очень большой (95% волокон блуждающего нерва — афферентные), что указывает на важность сенсорного аппарата желудка в стимуляции его деятельности через афферентные волокна блуждающего нерва и симпатические пути. Рецепторный аппарат симпатического отдела афферентной вегетативной иннервации располагается в слоях гладкой мускулатуры и вблизи сосудов, что способствует интеграции ответных реакций на стимуляцию. В первую очередь усиливается регионарный кровоток (постпрандиальная гиперемия), являющаяся сама по себе одним из значимых механизмов стимуляции желудочной секреции. Стимуляция кровотока идет одновременно с активацией секреторной и моторной систем, так как регулируется общими медиаторами: гистамином, оксидом азота,

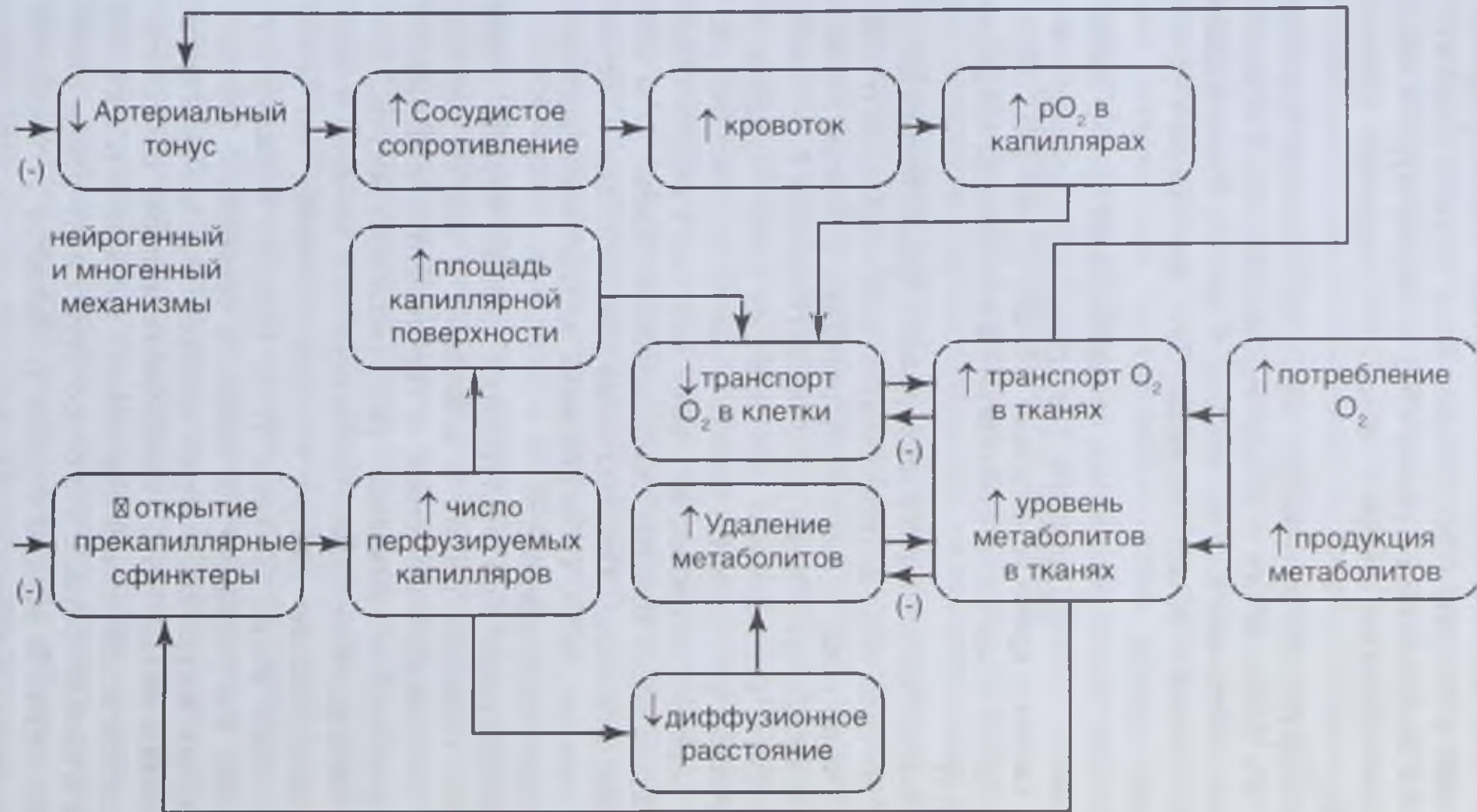


Рис. 2.16. Механизмы развития постпрандиальной гиперемии

высвобождающимся из эндотелия сосудов желудка, пептидом, связанным с геном кальцитонина и др. На рис. 2.16 представлены механизмы развития постпрандиальной гиперемии. Впрочем, как уже было сказано выше, корреляция между секрецией и органным кровотоком не во все фазы одинакова и зависит от многих условий.

Основным пищеварительным стимулом является химический (влияние компонентов пищи, преимущественно белка). Именно между присутствием белка в пище и уровнем секреторного ответа париетальных желез наблюдается самая достоверная положительная корреляция. Подобная зависимость отмечается и по уровню выработки пепсина, обнаруженная А.М. Уголевым в 1961 г. Особенно выраженным стимулирующим действием обладают продукты гидролиза белков — аминокислоты¹, являющиеся мощными стимуляторами рецепторного аппарата G-клеток (Lichtenberger L.M. et al., 1982; 1986; Del Valle J., Yamada T., 1989) (см. рис. 2.9). Известно, что аминокислоты приводят к стимуляции желудочного кислотообразования несколькими путями, в том числе через непосредственное влияние из полости желудка, а также после их всасывания в кровоток в кишечнике (Isenberg J.I., Maxwell V., 1978; DelValle J., Yamada T., 1980).

Жиры на желудочную секрецию действуют в две фазы: тормозную и возбуждающую. Считается, что команда на ингибирование желудочной секреции в ответ на прием в пищу жиров возникает не со слизистой желудка, а при поступлении жира (жирные кислоты) в ДПК и опосредуется через выделение холецистокинина. Известно, что холецистокинин оказывает на желудочное кислотообразование модулирующее действие, в том числе снижая его интенсивность через усиление секреции соматостатина. Особенно сильным ингибирующим влиянием на продукцию СК желудочными железами отличаются омега-3 жирные кислоты (Riber C. et al., 1999). Определено также, что всасывание в тонкой кишке жиров приводит к достоверному росту в крови большого количества кишечных биологически активных пептидов, включая указанный выше холецистокинин, секретин, гастроингибирующий пептид, нейротензин, GLP-1, GLP-2, VIP и пептид YY. Однако, исключая холецистокинин, механизм ингибирования продукции HCl желудком для данных пептидов на настоящее время требует уточнения.

Углеводы ингибируют желудочную секрецию HCl, но механизм реализации данного эффекта не определен. Вместе с тем секреция пепсина в ответ на прием углеводов достоверно растет.

Кофе (как содержащий, так и не содержащий кофеин), чай, молоко и легкие спиртные напитки увеличивают желудочную секрецию СК (McArthur K., Hogan D., Isenberg J.I., 1982). Вино и пиво (алкогольные напитки, полученные путем ферментации), но не водка, являются мощными стимуляторами желудочной кислотной продукции (McArthur K., Hogan D., Isenberg J.I., 1982; Chari S., Teyssen S., Singer M.V., 1993). По-видимому, стимулирующими желудочную секрецию компонентами, содержащимися в вине и пиве,

¹ Особенно сильным стимулирующим воздействием на желудочную секрецию, осуществляемым через гастриновый механизм, обладают ароматические аминокислоты (фенилаланин и триптофан) (Lichtenberger L.M., Nelson A.A., Graziani L.A. et al., 1986).

являются продукты брожения — органические кислоты, стимулирующие кислотообразование. Причем механизм их влияния не опосредуется через гастриновый механизм (Teysse S. et al., 1999). Обнаружено также, что не все специи или острые приправы стимулируют желудочное кислотообразование, так, капсаицин (экстракт кайенского перца) достоверно уменьшает продукцию париетальных желез желудка (Mözsik G. et al., 1999).

Следует также иметь в виду, что даже интенсивная физическая активность после еды не уменьшает желудочного кислотообразования (van Nieuwenhoven M.A., Brouns F., Brummer R.J., 1999). Вместе с тем активная мышечная работа при физической активности приводит к перераспределению кровотока в пользу скелетной мускулатуры, обкрадывая, в частности, органы ЖКТ. Это может привести к снижению защитных механизмов слизистой по отношению к кислотному фактору.

Сенсорный аппарат, помимо реакций на пищевые молекулы, чувствительно реагирует и на другие мощные агенты, в первую очередь медиаторы воспаления (брадикинин), что является объяснением того, как инициируется болевой сигнал приемом пищи, выделением СК при наличии воспалительных явлений в слизистой оболочке при гастрите, дуодените, ЯБ, в том числе ассоциированной с *H. pylori*. Данный микроорганизм, кроме того, имеет и собственные пути стимуляции кислотообразования (см. рис. 2.7). Воспаление потенцирует развитие болевой реакции в ответ на химические и механические воздействия, повышая чувствительность симпатических сенсорных нервов. Вместе с тем не исключается и первичная гиперсенситивность рецепторов, без явлений воспаления, лежащая в основе функциональной диспепсии (болевая ее форма).

Кроме химического, стимулирующими желудочную секрецию факторами являются механический и осмотический. Афферентные волокна блуждающего нерва находятся в мышечных слоях мускулатуры желудка и в слизистой оболочке, чувствительно реагируя на растяжение органа за счет так называемых stretch- и tension-рецепторов. Именно данные рецепторы и служат источником информации для осуществления так называемых длинных ваго-вагальных рефлексов, стимуляции секреции желудка (см. рис. 2.9).

По мере увеличения объема принимаемой пищи, особенно белкового состава (мясо), наблюдается планомерное адаптивное нарастание интенсивности желудочного кислотообразования. Однако указанное нарастание объемов секреции возникает до определенного максимально возможного уровня, после чего дальнейшего роста не наблюдается. Наоборот, при избыточном перерастяжении антрального отдела желудка включается атропинчувствительный механизм тормозного рефлекса инкреции гастрина и соответственно СК. Адаптируются желудочные железы и к состоянию голодания (полному или частичному).

Следующей важной особенностью желудочной секреции является, как уже было указано выше, ее подверженность многим непищевым влияниям:

- стрессовым факторам;
- сезонным, климатическим колебаниям температуры и давления;

- изменению физической активности, вынужденной гиподинамией (истощающие заболевания, перенесенные оперативные вмешательства и пр.);
- изменению парциального давления кислорода (подъем в высокогорные районы);
- изменению гормонального фона (на секреторную активность желудочных желез у женщин влияет наступление беременности, период лактации, фазы менструального цикла);
- изменению температуры тела (гипертермия, переохлаждение).

Как уже было сказано выше, фазы стимулированной секреции, возникающие в лабораторных условиях последовательно, по мере поступления пищи в соответствующие отделы ЖКТ (полость рта, желудок и тонкую кишку), в реальных условиях могут протекать практически параллельно. Другими словами, когда пища одновременно раздражает рецепторные зоны всех трех указанных отделов пищеварительного тракта, фазы пищеварения могут частично перекрываться.

Процесс выработки СК, завися от характера принятой пищи, одновременно находится под обратным контролем со стороны рецепторного аппарата. Последний реагирует как на изменение химических свойств перевариваемой пищи, так и на динамику показателей выделяемого желудочного сока в процессе пищеварения. Данный механизм обратной связи позволяет поддерживать процесс пищеварения в оптимальном режиме: при снижении рН менее оптимума секреция водородных ионов тормозится, а при повышении — вновь возрастает (см. рис. 2.9). Пороговая величина рН, необходимая для торможения в области привратника, выше, чем в ДПК (Матросова Е. М., Соловьев А. В., 1974).

В целом секреторная активность желудка находится под комплексным управлением вегетативной нервной системы (ацетилхолин/норадреналин/нейропептиды¹), эндокринной регуляции (гастрин, гипофизарный пептид, секретин, холецистокинин, гастроингибирующий пептид/GIP) и паракринного контроля (гистамин, соматостатин).

Основные нейропептиды, регулирующие секреторную активность желудочных желез, и их эффекты представлены в табл. 2.4.

Ведущие стимуляторы париетальных клеток — гистамин, гастрин и ацетилхолин — в своем влиянии на кислотную продукцию желудочных желез оказывают взаимопотенцирующий эффект, т.е. комбинированный ответ на два или три стимулятора является более сильным, чем при суммировании ответов на каждый из них в отдельности.

Пищеварение начинается при раздражении зрительных, обонятельных, слуховых, вкусовых и механорецепторов полости рта и глотки пищей во время еды. Известно, что стимуляция париетальных клеток возникает только при комплексном раздражении рецепторного аппарата полости рта. Изолированное механическое воздействие на рецепторную зону рта выделением НСІ не сопровождается.

¹ См. также раздел 1.4.

Таблица 2.4. Основные нейропептиды, регулирующие секреторную активность желудочных желез, и их эффекты на желудочную секрецию

Нейрокринные пептиды	Эффект на желудочную секрецию
Вазоактивный интестинальный пептид (VIP)	Торможение желудочной секреции
Нейрокинин А	Стимуляция секреции, косвенно за счет ингибирования секреции соматостатина
Кальцитонин-ген-связанный пептид (CGRP)	Стимуляция секреции и кровотока
SS	Торможение желудочной секреции (HCl и пепсиногены)
Нейротензин	Торможение желудочной секреции
PYY	Торможение желудочной секреции
Нейропептид Y	Снижение желудочной секреции за счет угнетения секреции ацетилхолина в нервных окончаниях желудка
Панкреатический пептид	Прямая корреляция с тонусом холинергической нервной системы, его секреция блокируется атропином
Гастрин-релизинг пептид (GRP)	Стимуляция секреции через увеличение выработки гастрина
Субстанция P	Стимуляция секреции
Тиролиберин	Торможение секреции HCl
Энкефалин	Стимуляция секреции за счет выделения эндогенного гистамина, модулирующее действие на секрецию желудка
Гипофизарный аденилатциклазо-активирующий пептид (PACAP)	Стимуляция секреции

По-видимому, здесь существенным моментом является комбинация условно-рефлекторных и безусловно-рефлекторных влияний, в том числе среди последних важную роль играют чувство голода и связанные с ним состояния гипогликемии и дизаминоацидемии (Алмазов В.А. и др., 1999). Имеются также данные, что мозговая обработка вкусовых ощущений играет более важную роль в стимуляции желудочного кислотообразования, чем вид и запах пищи (Feldman M., Richardson C.T., 1986).

Секреторная реакция кислотопродуцирующих клеток главных желез желудка возникает обычно спустя несколько минут после раздражения и длится, независимо от сохранения или отсутствия раздражающего фактора, до 4 ч. Данная реакция может затормаживаться внешними (стресс) и внутренними (боль) раздражителями.

Как уже неоднократно было сказано, активизация секреторной деятельности желудка реализуется главным образом через вагусные механизмы, его медиатор ацетилхолин и чувствительные мускариновые ацетилхолиновые M_3 -рецепторы обкладочных клеток (Wilkes J.M. et al., 1990; Negulescu P.A. et al., 1989).

Известно, что эфферентные волокна блуждающего нерва не иннервируют обкладочные клетки непосредственно, а переключаются в синапсах автономных межмышечного и подслизистого сплетений. В свою очередь, сплетения связаны между собой, с постганглионарными симпатическими волокнами и с рецепторным аппаратом в мышцах и клетками желез в слизистой оболочке.

Выделяемый в постганглионарных холинергических нейронах ацетилхолин непосредственно стимулирует секреторную активность париетальных и главных клеток, повышает их чувствительность к гастрину и гистамину, потенци-

рует их эффект на кислотообразование (Soll A.H., 1982). Вместе с тем известно, что постганглионарные нервные волокна автономной нервной системы ЖКТ могут содержать и обеспечить выделение нескольких нейротрансмиттеров и нейропептидов (ацетилхолин, норадреналин, GRP, VIP, PACAP) (см. рис. 2.7), что обеспечивает возможность с помощью одного нервного волокна вызывать различные реакции как прямо на клетки-исполнители, так и косвенно, через ECL-, G-, D- и другие клетки, стимулируя одни и/или ингибируя активность других. Например, через активизацию ECL-клеток, выделение гистамина, стимулирующего кислотообразование париетальными клетками с одновременным ингибирующим его влиянием на D-клетки и снижением секреции SS (см. рис. 2.9) (Chuang C.-N. et al., 1993; Vuuyuru L. et al., 1997; Vuuyuru L., Schubert M.L., 1997). Причем постганглионарные нервные волокна автономной нервной системы могут высвобождать нейротрансмиттеры не только в конечных терминалях, но и по ходу аксона, что обеспечивает значительно больший охват рецепторного аппарата клеток желез слизистой за минимальное время.

Механизм стимулирующего влияния ацетилхолина на кислотообразование связан с увеличением концентрации ионов свободного кальция в цитоплазме обкладочных клеток за счет его высвобождения из внутриклеточных депо, а также пополнения из межклеточного пространства по специальным мембранным каналам. Осуществляя опосредованную стимуляцию, ацетилхолин активизирует до 29% энтерохромаффиноподобных (ECL) клеток фундального отдела желудка, приводя к выделению гистамина через стимуляцию M_1 -рецепторов и последующую активацию H_2 -рецепторов париетальных клеток (Rangachari P.K., 1975).

Вместе с тем стимуляция секреции осуществляется через вагусно-антральные гастриновые пути (опосредованное воздействие блуждающего нерва на кислотообразование через активацию G-клеток пилорических желез) (см. рис. 2.9) (Feldman M., Richardson C.T., 1981; Beltinger J. et al., 1999; Hildebrand P. et al., 2001). Гастрин далее активизирует ECL-клетки, высвобождая гистамин, стимулирующий кислотообразование. До настоящего времени точно не установлено, какой нейромедиатор ответствен за выброс гастрина G-клетками под вагусным воздействием. Сохранение секреции гастрина при применении специфического блокатора (BIM26226) гастрин-рилизинг пептида (GRP) на фоне вагусной активности свидетельствует о наличии иных нейротрансмиттеров (Hildebrand P. et al., 2001). Не исключено, что таким посредником является PACAP (Wank S.A., 1999).

Следует также иметь в виду, что, кроме стимулирующего действия блуждающего нерва на G-клетки, обнаружено и тормозное его влияние, снимаемое атропином (Feldman M. et al., 1979).

Гастрин-рилизинг пептид (GRP) выделяется эндокриноцитами желудка в ответ как на вагальную стимуляцию, так и на прием пищи. Его активность опосредованно, через высокий уровень гастрина, влияет и на выделение SS D-клетками фундальной слизистой желудка.

PACAP относится к таким членам семейства VIP, как глюкагон, секретин, и высвобождается из нервных волокон, стимулируя сигнал Ca^{2+} и высвобож-

дение гистамина из ECL-клеток (Smith V.C., Dhatt N., Buchan A.M.J., 2001). Обнаружено также, что данный пептид способен стимулировать и D-клетки, снижая кислотовыделение за счет действия соматостатина, таким образом, оказывая модулирующее влияние на кислотообразование в целом (Li P. et al., 2000; Pisegna J.R. et al., 2000; Sandvik A.K. et al., 2001; Gower W.R. et al., 2003).

Экспериментально, на животных, определено, что активность желудочных желез может усиливаться через посредничество других центральных регуляторных пептидов, ассоциированных с автономной нервной системой, включая адренокортикотропный и тиреотропный гормоны, CGRP, галанин, а также эндорфины/энкефалины. Роль указанных пептидов, а также других возможных посредников, как грелин, оксид азота и серотонин, в пищеварении у людей изучается.

В эксперименте на грызунах большинство исследователей обнаруживают стимулирующий эффект грелина на желудочное кислотообразование, однако существуют и исследования, где эффекта грелина на кислотообразование не обнаружено или регистрируется снижение стимулированной пентагастрином^с секреции HCl (Brzozowski T., Konturek P.C. et al., 2004; Levin F. et al., 2005).

Стимулирующий эффект грелина, по-видимому, связан с вагусным и гистамин-ассоциированным механизмами регуляции секреции желудка, так как подтверждается ростом уровней гистидиндекарбоксилазы и экспериментальным ингибированием указанного стимулирующего действия с помощью ваготомии (Mori M. et al., 2006; Yakabi K., 2006).

Пептид, связанный с геном кальцитонина (CGRP), выявляется в афферентных нервных волокнах, расположенных в межмышечном сплетении, мышцах, сосудах и слизистой оболочке желудка. Данный пептид вызывает ингибиторный эффект на продукцию HCl железами желудка, по-видимому, опосредованно, через высвобождение SS D-клетками.

Другим ингибитором желудочной секреции является пептид **галанин**, влияющий на G- и ECL-клетки. Вместе с тем есть данные, что галанин одновременно может осуществлять и стимуляцию сигнала Ca²⁺.

Известно также, что под вагусным воздействием интенсифицируется желудочный кровоток, а в веноулярном отделе микроциркуляторного русла желудка снижается концентрация соматостатина, основного антагониста гастринна. Снижение уровня циркулирующего в крови SS может быть связано с тем, что холинергические нервы ингибируют секреторную активность пилорических D-клеток, подавляя выделение SS и, таким образом, косвенно увеличивая выброс гастринна (Schubert M.L., 1998).

Известно, что модулирование активности желудка (стимуляция париетальных и главных желез) опосредуется также через участие АКТГ и активацию коры надпочечников (см. рис. 2.14). Кроме того, стимулирующее влияние на секрецию HCl оказывают такие гормоны, как тиреотропный и инсулин, а минералокортикоиды и глюкагон — подавляют.

О воздействии пищи на стенки желудка и слизистую известно, что фундальная область желудка воспринимает в основном механические, достаточно интенсивные воздействия (растяжение). Антральный отдел желудка является

основной зоной, реагирующей как на химические (экстракты мяса и печени), так и на механические стимулирующие влияния пищи (растяжение пилорического отдела). Рецепторы объема, реагирующие на растяжение фундального отдела желудка и осморорецепторы, приводят к увеличению его секреторной активности, причем это опосредуется через холинергические пути, в том числе как внеорганные, так и внутриорганные короткие нервные дуги, передающие стимулирующие импульсы к париетальным и главным клеткам от механорецепторов желудка.

Известно, что секреторная реакция париетальных желез желудка в ответ на растяжение его жидкой пищей (изолированным объемом жидкости в баллоне) намного меньше, чем реакция на непосредственный контакт данного объема жидкости и стенки желудка.

Активатором указанных коротких постганглионарных холинергических нейронов подслизистого нервного сплетения является непосредственно ацетилхолин, действующий через M_1 -холинорецепторы. Неселективный холиноблокатор атропин, блокирующий M_2 -холинорецепторы париетальной клетки и ганглионарные M_1 -рецепторы, уменьшает секрецию HCl. Вместе с тем атропин и атропиноподобные препараты являются неэффективными средствами продолжительного контроля над желудочным кислотообразованием, так как блокируют только один из трех известных путей стимуляции желудочной секреции, обладая при этом выраженными побочными системными эффектами.

Короткие внутриорганные холинергические пути участвуют как в безусловных, так и условно-рефлекторных механизмах регуляции желудочной секреции. Следует отметить, что растяжение фундального отдела желудка не сопровождается повышением продукции гастрина (т.е. наличием фундо-фундального, но не фундо-пилорического рефлекса).

Не исключено, что растяжение желудка одновременно активизирует нехолинергический (возможно, адренергический) путь стимулирования желудочной секреции, а также холинергическое подавляющее воздействие на париетальные клетки желудочных желез (Schiller L. R. et al., 1980).

В целом же источником информации является сенсорный механизм нервного аппарата желудка, включающий парасимпатические и симпатические пути (холиномиметические средства усиливают желудочную секрецию, холинолитики и симпатомиметики ее тормозят, влияя через α -адренорецепторы и β_1 -адренорецепторы) (Levasseur S. et al., 1997; Coruzzi G., Bertaccini G., 1997; Adami M., Coruzzi G. et al., 2003), а также гормональную регуляцию региона (регуляторные пептиды и гормоны коры надпочечников).

Усиление секреторной активности париетальных и главных клеток, выделение HCl и пепсиногенов регулируются прямым вагусным и вагусно-антральным механизмами (через стимуляцию ацетилхолином G-клеток). Причем вагальное воздействие не только увеличивает выделение HCl и гранул проферментов, но и напрямую активизирует синтез последнего. Кроме того, ацетилхолин повышает чувствительность главных клеток к гистамину и гастрину, и, как указывалось выше, вагальное воздействие на желудочную секрецию опосредуется и паракринно, через эндогенный гистамин, выде-

ляемый энтерохромаффиноподобными (ECL-клетками) и тучными клетками¹ в ответ на ацетилхолин, гастрин, холецистокинин, гипофизарный пептид (РАСАР) и другие пептиды (Zeng N. et al., 1999).

Следует подчеркнуть, что пути стимуляции как париетальных, так и главных секреторных клеток желудочных желез осуществляются в основном общими нейрогуморальными механизмами. Так, стимулирующее холинергическое, вагусное воздействие на главные клетки также осуществляется через M_1 - и M_3 -холинорецепторы (Lanas A.I. et al., 1994), а адренергическое — через β -адренорецепторы. Гуморальная стимуляция пепсиногенообразования осуществляется в первую очередь гастрином (главным образом опосредованно, через стимуляцию ECL-клеток, действуя на CCK_{β} /гастрин-рецепторы) и секретинном. Кроме того, стимуляция образования протеолитических ферментов осуществляется также гистамином, холецистокинином, вазоактивным интестинальным пептидом, простагландином E_2 , гастроингибирующим пептидом, NO, циклическим гуанозинмонофосфатом, эпидермальным фактором роста (EGF) и TGF, лейкотриеном B_4 (Fiorucci S. et al., 1995; Fiorucci S., Santucci L. et al., 1995; Lanas A.I. et al., 1994; Serrano M.T. et al., 1997). Примечательно, что в опытах *in vitro* S. Lorente, O. Doiz. и соавт., 2002, показано, что через посредничество таких вторичных мессенджеров, как NO, циклический гуанозинмонофосфат и Ca^{2+} стимулирует секрецию пепсиногена главными клетками оксинтных желез желудка такой патоген, как *H. pylori*. Ингибирующий эффект на пепсиногенообразование обнаружен у интерлейкина-1 (IL-1), причем только на стимуляцию гистамином (Serrano M.T. et al., 1997).

Внутриклеточный механизм реализации стимулирующих рецептивных влияний подобен таковому у обкладочных клеток, т.е. обеспечивается аденилатциклазным и Ca^{2+} -зависимым механизмами, включающими процесс экстррузии пепсиногена из секреторных гранул главных клеток в присутствии внутриклеточных протеинкиназ.

Гистамин, являясь ведущим медиатором желудочного кислотообразования, оказывает свое стимулирующее действие паракринным путем через стимуляцию H_2 -рецепторов париетальных клеток (см. рис. 2.9). В последних, через аденилатциклазу (см. рис. 2.8), активизируется механизм морфологической трансформации, приводящий к активизации протонных помп (H^+ , K^+ -АТФазы) и выделению в просвет желез H^+ в обмен на ионы калия.

Источником гистамина в слизистой оболочке желудка являются ECL и тучные клетки, выделяя его на стимуляцию гастрином, ацетилхолином и прочими пептидами. Гистамин, влияя на H_2 -рецепторы париетальных клеток, приводит к активации циклического цАМФ, являющегося вторичным мессенджером в процессе стимуляции желудочной секреции (см. рис. 2.8) (Soll A.H., Wollin A., 1979). Кроме того, гистамин увеличивает концентрацию свободного кальция в клетке (Chew C.S. et al., 1980; Chew C.S., Brown M.R., 1986).

¹ Существуют только предположения об их физиологической роли в стимулировании желудочной кислотной секреции, однако прямых сведений о том, что данные клетки участвуют в кислотной продукции, нет (Vecchi P. et al., 1995).

Стимуляция париетальной клетки гистамином повышает аффинность ионов калия к клеточной мембране, которые обмениваются на ионы водорода, что приводит к увеличению секреции СК. Одновременно гистамин стимулирует выработку слизи и бикарбоната (защитное, регулирующее действие).

В отличие от париетальных и главных клеток, которые имеют ограниченную способность к делению, ECL-клетки могут делиться путем митоза под влиянием гастрин, действующего через ССК_в/гастрин рецепторы. В некоторых патологических условиях, связанных с явлениями гипергастринемии (гастринома, хронический АГ с явлениями В₁₂-дефицитной анемии, карциноидные опухоли желудка), может наблюдаться гиперплазия ECL-клеток.

Гастрин, PACAP, VIP и грелин стимулируют секрецию гистамина, тогда как соматостатин, CGRP, простагландины E₂ и I₂, пептид YY (PYY) и галанин ингибируют ее (Lindström E., Håkanson R., 1998; Prinz C., Zanner R., Gratzl M., 2003), при этом данных о прямом влиянии ацетилхолина на секрецию гистамина нет (Zeng N.X. et al., 1996; Sachs G., Zeng N.X., Prinz C., 1997; Sandvik A.K., 1998; Rang H.P. et al., 2007; Bertram G. et al., 2009).

Основным же ингибитором активности ECL-клеток главных желез желудка является SS D-клеток фундальной слизистой. У животных гистамин, действуя на собственные H₃-рецепторы ECL-клеток, может аутокринным путем ингибировать секрецию гистамина (Vuuyuru L. et al., 1995; Schubert M.L., 1998; Soldani G. et al., 1999). Вместе с тем гистамин, блокируя активность D-клеток антрального отдела через H₃-рецепторы, косвенно способствует увеличению уровня гастрин и соответственно модулирует уровень секреторной активности париетальных клеток (Vuuyuru L. et al., 1995; 1997). Наоборот, SS в пилорической слизистой оболочке подавляет выделение и гастрин, и гистамина (Vuuyuru L. et al., 1995; Schubert M.L., 1998).

Считается также, что на железистый аппарат желудка нервные центры оказывают и модулирующее влияние, упорядочивая его реакцию на гуморальные, автоматические и местные стимулирующие воздействия. Нервные влияния регулируют интенсивность образования в клетках желудочных желез СК и протеолитических ферментов. Данное влияние осуществляется непрерывно не только во время собственно секреции, но и в период так называемого покоя желез, когда происходит интенсивное образование ферментов.

Гастрин. Главным гормональным стимулятором желудочной фазы пищеварения (все компоненты желудочного сока) является гастрин, образующийся в G-клетках антрального отдела желудка (гастрин-17¹), ДПК и поджелудочной железы (гастрин-34). Кроме указанных основных видов гастрин стимулирующим эффектом на париетальные клетки желудка обладают и пептиды с иным набором аминокислот (Г-6, Г-14, Г-52 и Г-71) (Hansen C.P. et al., 1995; Shulkes A., Baldwin G., 2001; Stepan V. et al., 2002).

Гастрин выделяется непосредственно в системный кровоток и вены портальной системы (эндокринный путь регуляции) как в результате центрального, так и местного холинергического механизма, а также путем пищевой стимуляции G-клеток антрального отдела желудка продуктами гидролиза

¹ Цифры указывают на количество аминокислот в молекуле гастрин. Активный участок у всех видов гастрин одинаков и состоит из 4 аминокислот на С-конце молекулы гормона.

пищевых веществ, главным образом белков (аминокислоты, особенно ароматические — фенилаланин, тирозин и дипептиды). G-клетки также стимулируют соединения кальция и алкоголь, полученный с помощью сбраживания, в меньшей степени жиры и углеводы. Существует и нехолинергический механизм стимуляции G-клеток через GRP (Beltinger J. et al., 1999; Hildebrand P. et al., 2001). Кроме того, стимулирующим эффектом на выделение гастрина обладают секретин и β_2/β_3 -адренергические агонисты.

Механизм стимуляции кислотообразования париетальной клеткой гастрином, так же как один из механизмов гистамина, связан с увеличением свободного внутриклеточного кальция в цитоплазме оксинтных клеток (Muallem S., Sachs G., 1984).

Снижают секрецию гастрина соматостатин, аденозин и галанин.

Указанные механизмы образования гастрина находятся в тесной связи и взаимодействии, а их эффекты многократно суммируются. Суммируется и прямой холинергический эффект с эффектом гастрина. Гастрин одновременно стимулирует и чувствительность вагальных рецепторов.

К основным физиологическим эффектам гастрина относится в первую очередь стимуляция секреции HCl, осуществляемая, кроме прямого влияния на париетальную клетку, также через активацию ECL-клеток фундальных желез, выделяющих гистамин, активизирующий, в свою очередь, секрецию HCl через активацию H_2 -рецепторов париетальных клеток (Black J.W., Duncan W.A. M. et al., 1972; Stewart B. et al., 1981). Существует точка зрения, что данный механизм является основным (Hersey S.J., Sachs G., 1995; Tari A. et al., 1997; Schmitz F. et al., 2001; Aihara T. et al., 2003). Обнаружено, что гастрин действует на ССК, рецепторы ECL-клеток посредством усиления экспрессии гистаминообразующего фермента — гистидин-декарбоксилазы, а также влияя на процессы транскрипции и трансляции/посттрансляции в клетке (Lindstrom E., Chen D. et al., 2001).

Считается, что гастрин регулирует синтез и секрецию гистамина в две фазы. В первую происходит выделение гистамина из резерва клетки. Во вторую фазу при повышении активности гистидин-декарбоксилазы за счет генной транскрипции осуществляется синтез и пополнение запасов гистамина (Geibel J. et al., 1995). Блокада H_2 -рецепторов, гистидин-декарбоксилазы и рецепторов ССК, в эксперименте уменьшает кислотную секрецию в ответ на гастрин (Wang T.C., Dockray G.J., 1999; Kobayashi T. et al., 2000; Tanaka S. et al., 2002).

Кроме гастринового и GRP-обусловленного механизма контроля над желудочной секрецией, существует также и нейрокринный механизм, реализуемый через гипофизарный аденилатциклозаактивирующий пептид (PACAP) (Manela F.D. et al., 1995; Ren J. et al., 1998), CGRP (Zeng N. et al., 1999; Li P. et al., 2000) и оксид азота (Konturek J.W. et al., 1999). У крыс аденилатциклозаактивирующий пептид (PACAP) обнаруживает действие как на ECL-клетки, способствуя высвобождению гистамина, так и на D-клетки фундальных желез, выделяющих соматостатин. Таким образом, по-видимому, действие данного пептида оказывает на желудочную секрецию модулирующее действие (Zeng N. et al., 1999). Регуляторным эффектом на кислотообразование, через активность G-клеток, в ответ на pH среды, обладает и CGRP, действующий

как напрямую, стимулируя, так и через D-клетки (соматостатин), тормозя (см. рис. 2.7) (Brand S., Stone D., 1988; Wu S. et al., 1990; Manela F.D. et al., 1995). Кроме того, гастрин и напрямую, паракринно, может стимулировать секрецию SS D-клетками, саморегулируя свой уровень и процесс кислотообразования (Schubert M.L., Jong M.J., Makhoulouf G.M., 1991).

Вместе с тем снижение кислотности за счет атрофии слизистой (АГ), несбалансированного приема ИПП и возникающего вторичного избыточного бактериального роста, а также защелачивания, к примеру, вследствие приема всасываемых антацидов, может приводить к вторичной гипергастринемии (Zavros Y. et al., 2002). Гипергастринемия может также развиваться и вследствие того, что гастрин, являясь трофическим фактором, действуя через рецепторный аппарат ССК₂ клеток генеративного разряда, индуцирует пролиферацию ECL и париетальных клеток, как непосредственно, так и косвенно, аутокринно или паракринно, через факторы роста, такие как: гепарин-связывающий EGF, амфирегулин, трансформирующий фактор роста α , металлопротеиназы и др. (Tommerås K. et al., 2002; Jain R.N., Samuelson L.C., 2006). Исследования на крысах показали, что ИПП в 5 раз увеличивают число ECL-клеток и в 1,5 раза — париетальных (Bakke I. et al., 2000). Примечательно, что такое резкое увеличение на фоне применения ИПП пролиферации эндокриноцитов с угрозой развития неоплазии и карциноида характерно именно для грызунов, но не подтверждается у человека, если не присутствует хронический АГ или гастринома, ассоциированная с множественной эндокринной неоплазией 1-го типа (синдромом Вермера)¹ (Peghini P.L. et al., 2002). В последнем случае карциноид обнаруживается от 13 до 43% случаев. Поскольку ECL-клетки имеют рецепторы для SS второго субтипа, то для диагностики карциноидной опухоли используется метод сцинтиграфии с [¹¹¹In-DTPA] октреотидом с чувствительностью от 80 до 100% (Gibril F. et al., 2000; Modlin I.M. et al., 2005).

Гастрин, наряду со стимуляцией париетальных клеток, активизацией выделения HCl, стимулирует также и образование пепсиногенов.

Гистамин также, главным образом за счет увеличения вымывания гранул пепсиногена из клеток, стимулирует выработку основного протеолитического фермента.

Кроме указанных путей усиления секреции пепсиногена, известно, что к повышению базальной и стимулированной его продукции приводит и введение АКТГ, кортизона и его аналогов. Наоборот, адреналэктомия и гипофизэктомия в эксперименте приводят к резкому снижению выделения пепсиногена и атрофии главных желудочных желез.

Одновременно с активизирующим влиянием на продукцию HCl раздражения антрального отдела желудка пищей и HCl в данной зоне имеется и ингибирующий производство СК механизм, включающийся при снижении pH в пилорической области с pH 3,0, а при pH 2,0–2,5 выделение гастрина подавляется максимально (см. рис. 2.9). Механизм связан с ингибированием выработки гастрина выраженным закислением антрального отдела желудка СК, органическими кислотами пищи, аминами (Lichtenberger L.M. et al., 1986).

¹ Наследственно обусловленное сочетание эндокринного аденоматоза и пептических язв тонкого отдела кишечника.

Период полужизни гастрин-17 в плазме крови свиньи приблизительно 3,5 мин. Метаболизируется гастрин почками, печенью и кишечником (Hansen C.P. et al., 1996; Hansen C.P., Stadil F., Rehfeld J.F., 1996), при этом почечная недостаточность приводит к повышению уровня гастрин-17 и 34 в крови (Ciccotosto G.D. et al., 1996; Hansen C.P., Stadil F., Rehfeld J.F., 1998).

SS вырабатывается D-клетками фундального и антрального отделов желудка, являясь универсальным блокатором желудочной секреции, в частности ингибирования высвобождения гастрин из G-клеток, гистамина ECL-клетками и собственно кислотной продукции париетальными клетками (см. рис. 2.9) (Saffouri B. et al., 1979; Nylander O., Bergqvist E., Obrink K., 1985; Schubert M.L. et al., 1987; 1989; Athmann C. et al., 2000). Прекращает ингибирующее влияние активация холинергических нейронов.

В целом SS является регулятором секреции, поддерживающим диапазон pH в физиологических пределах (от 3 до 5), наблюдающихся при желудочном пищеварении, что подтверждено экспериментальными данными в опытах на грызунах (Schubert M.L. et al., 1988).

SS синтезируется из 92 аминокислот молекулы предшественника пресоматостатина с образованием двух форм соматостатина, соответственно соматостатина-14 и соматостатина-28. Основной объем соматостатина, выделенного желудочным эпителием и участвующего в паракринном регулировании гормональной активности G-клеток, — это соматостатин-14, а соматостатин-28 поступает в кровообращение из тонкой кишки после приема пищи, причем окончательно не доказано, что соматостатин-28 является циркулирующим гормоном, который регулирует желудочную кислотную секрецию или контролирует выделение гастрин (Hildebrand P. et al., 1994).

В желудочных железах D-клетки, выделяя соматостатин, регулируют кислотообразование либо путем прямого контакта клеточных отростков с обкладочными, G- и ECL-клетками, либо через кровоток (Larsson L.-I. et al., 1979; Schubert M.L. et al., 1985).

Рецепторным аппаратом D-клеток, запускающим выделение SS, являются рецепторы SS второго подтипа (Zaki M. et al., 1996; Martinez V. et al., 1998; Allen J.P. V. et al., 2002). Гастрин, GRP, VIP, PACAP, холецистокинин (ССК), глюкагон-подобный пептид, пептид YY, β_2/β_3 -адренергические агонисты, секретин, нейротензин, предсердный натрийуретический пептид¹ (ANP), глюкозо-независимый инсулиотропный полипептид, адреномедуллин², амилин, аденозин, лептин, EGF и CGRP стимулируют, а ацетилхолин и интерферон γ ингибируют секрецию SS (Fung L., Pokol-Daniel S., Greenberg G.R., 1994; Rossowski W.J. et al., 1998; Zaki M. et al., 2002; Gower W.R. et al., 2003; Hirsch A.B. et al., 2003). Причем ингибирующее влияние ацетилхолина на выделение соматостатина является результатом скоординированного модулирующего влияния парасимпатической регуляции на кислотообразование (Schubert M.L., Bitar K.N., Makhlof G.M., 1982; Short G.M., Doyle W., Wolfe M.M., 1985; Schubert M.L., Makhlof G.M., 1993; Schubert M.L. et al., 1992).

¹ Атриальный натрийуретический пептид, или предсердный натрийуретический пептид, играет важную роль в регуляции объема натрия и воды в организме.

² Адреномедуллин является пептидом с выраженными диуретическими, метаболическими, иммуномодулирующими и вазодилатирующими свойствами (Christ-Crain M. et al., 2006).

Холецистокинин участвует в желудочной секреции путем стимулирования D- и главных клеток желудка слизистой через активацию ССК-А рецепторы. Обладает стимулирующим эффектом, подобно гастрину, но уравнивается ингибирующим действием соматостатина. Стимулирующим действием на D-клетки, с соответствующим блокирующим эффектом на желудочное кислотообразование, обладает также **секретин**.

РУУ является ингибирующим агентом желудочной секреции, вызванной приемом пищи и стимулированной гастрином, входит в состав так называемого энтерогастрона, интегрального комплекса регуляторных агентов, выделяющихся во время кишечного пищеварения для обратного ингибирования желудочной секреции через блокаду высвобождения гистамина и кальциевого механизма. В состав энтерогастрона также входят желудочный ингибирующий пептид (GIP) и глюкагоноподобный пептид (GLP), блокирующие высвобождение гистамина из ECL-клеток.

Если говорить о прочих влияниях на торможение кислотообразования в желудке, то принято считать, что существует и прямой путь воздействия H^+ на G-клетки — вызывая снижение их активности, и опосредованный — через активизацию выраженным закислением полости желудка сенсорных окончаний пептидергических нейронов интрамуральных сплетений, которые, в свою очередь, через CGRP увеличивают выпуск D-клетками пилорических желез соматостатина, подавляющего паракринным путем выделение гастрин смежными G-клетками желудка (Manela F.D. et al., 1995; Ren J., Dunn S.T. et al., 1998). Не исключено также и наличие прямого стимулирующего эффекта низких величин pH среды антрального отдела на активизацию D-клеток. Известно, что снижение внутригастрального уровня pH ниже 3 вызывает высвобождение SS из антральных D-клеток (Makhlouf G.M., Schubert M.L., 1990; Hersey S.J., Sachs G., 1995).

В общих чертах механизм обратной связи таков: **белковые компоненты пищи, ароматические аминокислоты → стимуляция G-клеток → выделение гастрин → стимуляция ECL-клеток → гистамин → секреция HCl → закисление антрального отдела желудка → ингибирование G-клеток и стимуляция D-клеток → выделение SS и секретин → ингибирование выделения гастрин → снижение секреции HCl.**

Кроме того, снижение выработки гастрин наблюдается под влиянием жирной пищи, а также секретин, вазоактивного интестинального пептида, кальцитонина, гастрин-ингибирующего полипептида и простагландина E_2 .

Торможение желудочной секреции, как указывалось выше, вызывает и адренергическое воздействие, как прямое, через α -адренорецепторы, так и опосредованное, через снижение активности кровотока. Вместе с тем известно и потенцирующее действие адреномиметиков на холинергический секреторный эффект и прямое тоническое стимулирующее влияние, осуществляемое через β_2 -адренорецепторы (Коршак А.Л., Косенко А.Ф., 1986; Коротько Г.Ф., 2007).

Следующий этап регуляторных влияний на пищеварение наступает при поступлении пищевого содержимого желудка в луковицу ДПК, имеющую развитый рецепторный аппарат.

Условно можно выделить два периода. Первый стимуляторный период возникает в ответ на непосредственное раздражение механорецепторов посту-

пающей пищей (растяжение кишки химусом) и хеморецепторов ДПК СК, продуктами гидролиза белков, молоком, жирами, алкоголем (Wormsley K.G., 1971).

Кроме того, стимуляция желудочного кислотообразования в данную фазу связана с выделением гастроинтестинальных пептидов из проксимальных отделов ДПК (гастрина, гастрин-рилизинг пептида, холецистокинина и др.). Известно, что до 30% гастрина образуется именно в указанных отделах ДПК.

Холецистокинин, выделяясь дуоденальными эндокринными клетками в ответ на поступление в полость ДПК жирных кислот, аминокислот и имея пентапептидный терминал (G-5), теоретически должен обладать сходным с гастрином мощным кислотостимулирующим эффектом, что подтверждается экспериментально в опытах *in vitro* при воздействии на выделенные париетальные клетки. Однако *in vivo* кислотостимулирующее действие холецистокинина намного слабее или даже, вероятно, может отсутствовать. Данный эффект у живых организмов объясняется тем, что холецистокинин в физиологических концентрациях стимулирует не только $ССК_{\nu}$ /гастрин-рецепторы, но также и $ССК_{\lambda}$ рецепторы пилорических D-клеток, что в целом нивелирует кислотостимулирующий эффект холецистокинина (Konturek J.W. et al., 1993; Verhulst M.L. et al., 1994; Burckhardt B. et al., 1994; Schmidt W.E. et al., 1994; Manela F.D. et al., 1995; Ren J., Dunn S.T. et al., 1998).

Второй период возникает при всасывании продуктов гидролиза, в основном аминокислот, в кровь и стимулировании последними рецепторного аппарата париетальных клеток, расположенных на базолатеральной мембране.

В целом вклад кишечной фазы в поддержание секреторной активности желудочных желез невелик и не превышает трети объема всей выработки желудочного сока за постпрандиальный период.

Вместе с тем следует сказать, что начальное кишечное пищеварение играет очень важную роль в секреторной активности желудка не столько как стимулятор его секреции, столько как ингибиторный механизм. И здесь также имеют место две разновидности реакции — от рецепторного местного аппарата (механо- и хеморецепторов) и после всасывания нутриентов. Известно, что местно уменьшают секреторную активность желудочных желез, вызванную приемом пищи, жиры, сахара, поваренная соль и кислотность среды в пределах рН 2,5–2,0.

Характерно, что ингибирующий эффект всосавшихся ингредиентов пищи на функцию желудка не зависит от холинергических или адренергических путей регуляции его деятельности. Ингибирование выделения гастрина через стимуляцию высвобождения SS D-клетками вызывает холецистокинин, секретлируемый в кровоток, как указано выше, в ответ на поступление в ДПК жиров и аминокислот. Ингибирование желудочной секреции холецистокинином доказано как прямо — стимуляцией $ССК_{\lambda}$ -рецепторов, расположенных на пилорических D-клетках, так и косвенно, применением антагониста $ССК_{\lambda}$ -рецепторов локсиглумида, блокирующего постпрандиальное выделение пилорического SS и заметно увеличивающего кислотную продукцию, подобно действию гастрина (Beglinger C. et al., 1992; Jebbink M.C. W. et al.,

1992; Schmidt W.E. et al., 1994; Fung L. et al., 1994; Verhulst M.L. et al., 1994; Lloyd K.C. K., Wang J.F., Solomon T.E., 2001).

В ответ на поступление кислого желудочного содержимого в полость ДПК S-клетками ее слизистой в кровоток выделяется также секретин, который не только стимулирует образование и выделение бикарбоната поджелудочной железой, нейтрализующего HCl, но и обладает ингибирующим действием на желудочное кислотообразование, блокируя высвобождение гастрина из G-клеток (Chey W.Y., Chang T.M., 2003). Подтверждает наличие указанного действия на желудочную секрецию секретина блокада последнего индометацином, приводящая к стимуляции кислотообразования париетальными клетками. В данном эффекте индометацина определенную роль играет блокада нестероидным противовоспалительным препаратом синтеза простагландинов (Taylor S.D. et al., 1994).

Ингибиторные эффекты SS и эндогенных простагландинов на желудочную секрецию опосредуются рецепторами SST2 и EP3, соответственно сопряженными с гуанин-нуклеотид-связывающими белками, ингибирующими аденилатциклазную активность.

Торможение секреторного эффекта желудка вызывают также: серотонин, нейротензин, желудочный ингибиторный пептид, нейропептид Y, пептид YY, VIP, GLP-1, GLP-2, EGF, TGF- α , IL-1 и др. (Canfield S.P., Spencer J.E., 1983; Zimmerman R.P. et al., 1989; Wettergren A. et al., 1994; 1997; Joshi V. et al., 1997; Abe S., 1997; Beales I.L. P., Calam J., 2001).

Уменьшают желудочную кислотную продукцию до уровня, получаемого применением блокаторов H₂-рецепторов гистамина, и аналоги простагландина E₂, такие как мизопропрост. Простагландины E₁ и I₁ продуцируются многими клетками ЖКТ (Rang H.P. et al., 2007; Bertram G. et al., 2009). Они оказывают прямое локальное ингибирующее действие на секреторную функцию париетальных клеток, связываясь с EP₃-рецепторами (см. рис. 2.6). EP₃-рецептор сопряжен с Gi-белком, оказывающим ингибирующее действие на аденилатциклазу и, как следствие, уменьшая генерацию цАМФ в клетке (см. рис. 2.8) (Yao X., Forte J.G. et al., 2003; Rang H.P. et al., 2007). Простагландины также оказывают гастропротективный эффект, который характеризуется в стимуляции секреции бикарбонатов и защитных муцинов эпителиальными клетками СОЖ.

В конце концов, все механизмы контроля над желудочным кислотообразованием, как стимулирующие, так и ингибирующие, сводятся к регулированию активности протонной помпы и ее активности по выработке протонов водорода, а значит, кислотности желудочного сока и активизации протеолиза в конечном итоге (Aihara T., Nakamura E., Amagase K. et al., 2003).

В целостном организме все уравнивается, в том числе секреция СК и пепсиногенов, обладающих, кроме массы полезных свойств, и агрессивным действием на слизистую оболочку как самого желудка, так и смежных органов, имеет своим противовесом секрецию гидрокарбонатов и слизи. Секреция гидрокарбоната и слизи является достаточно энергозатратным метаболическим механизмом, который до конца еще не выяснен. Известно, что активность мукоцитов по продукции ими слизи находится в основном под контролем парасимпатической иннервации. Вместе с тем умеренная симпатическая адренергическая стимуляция инициирует слизеобразование

(Коротько Г.Ф., 2007). Гастрин и гистамин также умеренно стимулируют образование слизи мукоцитами СОЖ. Кроме стимуляторов секреции HCl и пепсина, на активизацию слизиобразования влияют, как ни парадоксально, и ингибиторы секреции кислоты и ферментов — серотонин, простагландин E₂, соматостатин, адреналин, дофамин, энкефалин и др. Данный факт свидетельствует о существовании мощной защитной системы слизистой оболочки, включающейся одновременно со стимуляцией и продукцией СК и пепсина и продолжающейся в ингибиторный период.

Транспорт HCO₃⁻ осуществляется электронейтральным путем (см. рис. 1.20 и 2.3). Объем выделенного гидрокарбоната при секреции водородных ионов париетальными клетками может превышать таковой, продуцируемый поверхностными эпителиоцитами, и соответственно сопряжен с секрецией кислоты, регулируясь параллельно. Однако обнаружено, что ингибирование выделения водородных ионов с помощью омепразола практически не затрагивает желудочную секрецию HCO₃⁻ у больных дуоденальной язвой (Singh K., Nain S.K., Singh V., 1998).

Регуляция секреции гидрокарбонатов поверхностными эпителиоцитами СОЖ и ДПК осуществляется, так же как и секреция СК и пепсина, нейрогуморально. Вагусная стимуляция увеличивает желудочную секрецию гидрокарбоната опосредованно, через холинергический механизм (Konturek S.J. et al., 1987). Простагландин E₂ и аналоги также стимулируют секрецию желудочного гидрокарбоната, это косвенно подтверждается тем, что блокада эндогенного синтеза простагландина уменьшает его выделение (Feldman M., Colturi T.J., 1984; Odes H.S. et al., 1992; Mertz-Nielsen A. et al., 1995). Зависимость секреции гидрокарбоната слизистой оболочкой желудка от синтеза простагландинов подтверждается и тем фактом, что возрастное снижение синтеза простагландинов сопровождается параллельным снижением секреции HCO₃⁻ (Cryer B., Redfern J.S. et al., 1992).

Определено также, что стимулирующее влияние на продукцию бикарбонатов оказывает брадикинин, реализуясь через активацию β₂-адренорецепторов, гуанилатциклазу, фосфолипиды C, B и A₂, а также при участии NO и капсаицинового рецепторного механизма (Коротько Г.Ф., 2007).

В целом же весь процесс пищеварения является высокоинтеграционным механизмом, а секрецию нельзя рассматривать вне связи с моторной активностью желудка.

ЛИТЕРАТУРА

- Алмазов В.А., Петрищев Н.Н., Шляхто Е.В., Леонтьева Н.В. Клиническая патофизиология. — М.: ВУНМЦ, 1999. — 464 с.
- Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Лебедева Е.Г., Парцвания-Виноградова Е.В. Фармакологические основы применения ингибиторов протонной помпы // Фарматека. — 2014. — № 12. — С. 64–69.
- Бельмер С.В. Медикаментозная коррекция кислотозависимых состояний // Доктор. Ру. — 2004. — № 6.

Кондратенко П.Г., Раденко Е.Е. Эффективность консервативных мероприятий в предупреждении рецидивов гастродуоденальных кровотечений // Украинський журнал хірургії: Науково-практичний журнал. — 2008. — № 1. — С. 29–32.

Коротько Г.Ф. Физиология системы пищеварения. — Краснодар, 2009. — 608 с.

Коротько Г.Ф. Организация желудочного пищеварения // Вестн. хирургической гастроэнтерол. — 2006. — № 1. — С. 17–25.

Коршак А.Л., Косенко А.Ф. Адренергические механизмы регуляции желудочной секреции. — Л.: Наука, 1986. — 152 с.

Лопина О.Д. Механизм действия ингибиторов протонного насоса // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2002. — № 2. — С. 38–44.

Лопина О.Д., Котлобай А.А., Рубцов А.М. Молекулярные механизмы регуляции секреции соляной кислоты слизистой оболочки желудка // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1997. — № 6. — С. 15–19.

Маев И.В., Трухманов А.С., Кучерявый Ю.Л. Фармакоэкономика кислотозависимых заболеваний // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2006. — № 3. — С. 68–76.

Матросова Е.М., Соловьев А.В. Регуляция выделения соляной кислоты. Руководство по физиологии. Физиология пищеварения. — Л.: Наука, 1974. — С. 246–268.

Мукопротекция. Патофизиологические и клинические аспекты // 5-й конгресс «Человек и лекарство»: Сб. ст. — М., 1998. — 44 с.

Пасечников В.Д. Локализация, структура и функция париетальных клеток. Регуляция кислотообразования // Клиническая фармакология ингибиторов протонной помпы. — М., 2009. — 51 с.

Уголев А.М. Эволюция пищеварения и принципы эволюции функций: элементы современного функционализма. — Л.: Наука, 1985. — С. 544.

Уголев А.М., Радбиль О.С. Гормоны пищеварительной системы: физиология, патология, теория функциональных блоков. — М.: Наука, 1995. — 283 с.

Хендерсон Дж. М. Патофизиология органов пищеварения: Пер. с англ. — 2-е изд. — М.; СПб.: Бином; Невский диалект, 1999. — 286 с.

Abe S., Sasano H., Katoh K. et al. Immunohistochemical studies on EGF family growth factors in normal and ulcerated human gastric mucosa // Dig. Dis. Sci. — 1997. — Vol. 42. — P. 1199.

Adami M., Coruzzi G., Sotirov E. et al. Pharmacological evidence for beta3-adrenoceptors in the control of rat gastric acid secretion // Dig. Dis. Sci. — 2003. — Vol. 48, N 2. — P. 334–339.

Aihara T., Nakamura E., Amagase K. et al. Pharmacological control of gastric acid secretion for the treatment of acid related peptic disease: past, present, and future // Pharmacol. Ther. — 2003. — Vol. 98. — P. 109–127.

Allen J.P., Canty A.J., Schulz S. et al. Identification of cells expressing somatostatin receptor 2 in the gastrointestinal tract of Sstr2 knockout/lacZ knockin mice // J. Comp. Neurol. — 2002. — Vol. 454. — P. 329–340.

Andersson K., Cabero J.L., Mattsson H. et al. Gastric acid secretion after depletion of enterochromaffin-like cell histamine: A study with α -fluoromethylhistidine in rats // Scand. J. Gastroenterol. — 1996. — Vol. 31. — P. 24.

Asano S., Kawada H., Kimura T. et al. The roles of carbohydrate chains of the β -subunit on the functional expression of gastric H^+,K^+ -ATPase // J. Biol. Chem. — 2000. — Vol. 275. — P. 8324–8330.

Athmann C., Zeng N.X., Scott D.R. et al. Regulation of parietal cell calcium signaling in gastric glands // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2000. — Vol. 279. — P. G1048–1058.

Bakke I., Qvigstad G., Brenna E. et al. Gastrin has a specific proliferative effect on the rat enterochromaffin-like cell, but not on the parietal cell: a study by elutriation centrifugation // *Acta Physiol. Scand.* — 2000. — Vol. 169. — P. 29–37.

Beales I.L.P., Calam J. Inhibition of carbachol stimulated acid secretion by interleukin 1 in rabbit parietal cells requires protein kinase C // *Gut.* — 2001. — Vol. 48. — P. 782–789.

Bechi P., Romagnoli P., Panula P. et al. Gastric mucosal histamine storing cells: Evidence for different roles of mast cells and enterochromaffin-like cells in humans // *Dig. Dis. Sci.* — 1995. — Vol. 40. — P. 2207.

Beglinger C., Hildebrand P., Meier R. et al. A physiological role for cholecystokinin as a regulator of gastrin secretion // *Gastroenterology.* — 1992. — Vol. 103. — P. 490.

Beltinger J., Hildebrand P., Drewe J. et al. Effects of spiroglumide, a gastrin receptor antagonist, on acid secretion in humans // *Eur. J. Clin. Invest.* — 1999. — Vol. 29. — P. 153.

Berger E.H. The distribution of parietal cells in the stomach: a histotopographic study // *Am. J. Anat.* — 1934. — Vol. 54. — P. 87–114.

Bertram G. Katzung, Susan B. Masters, Anthony J. Trevor. *Basic and Clinical Pharmacology*. 11 ed. — McGraw-Hill Medical, 2009.

Black J.A., Forte T.M., Forte J.G. The effects of microfilament disrupting agents on HCl secretion and ultrastructure of piglet gastric oxyntic cells // *Gastroenterology.* — 1982. — Vol. 83. — P. 595–604.

Black J.W., Duncan W.A.M., Durant C.J. et al. Definition and antagonism of histamine H₂-receptors // *Nature.* — 1972. — Vol. 236. — P. 385–390.

Blandizzi C., Colucci R., Carignani D. et al. Positive modulation of pepsinogen secretion by gastric acidity after vagal cholinergic stimulation // *Am. J. Physiol.* — 1997. — Vol. 283, N 3. — P. 1043–1050.

Booth C.C. Sites of absorption in the small intestine // *Federat. Proc.* — 1967. — Vol. 26, N 6. — P. 1583–1588.

Brand S., Stone D. Reciprocal regulation of antral gastrin and somatostatin gene expression by omeprazole-induced achlorhydria // *J. Clin. Invest.* — 1988. — Vol. 82. — P. 1059–1066.

Brzozowski T., Konturek P.C., Konturek S.J. et al. Exogenous and endogenous ghrelin in gastroprotection against stress-induced gastric damage // *Regul. Pept.* — 2004. — Vol. 120. — P. 39–51.

Burckhardt B., Delco F., Ensinnck J.W. et al. Cholecystokinin is a physiological regulator of gastric acid secretion in man // *Eur. J. Clin. Invest.* — 1994. — Vol. 24. — P. 370.

Canfield S.P., Spencer J.E. The inhibitory effects of 5-hydroxytryptamine on gastric acid secretion by the rat isolated stomach // *Br. J. Pharmacol.* — 1983. — Vol. 78. — P. 123–129.

Carriere F., Grandval P., Renou C. et al. Quantitative study of digestive enzyme secretion and gastrointestinal lipolysis in chronic pancreatitis // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2005. — Vol. 3. — P. 28–38.

Chari S., Teyssen S., Singer M.V. Alcohol and gastric acid secretion in humans // *Gut.* — 1993. — Vol. 34. — P. 843.

Chew C.S., Brown M.R. Release of intracellular Ca²⁺ and elevation of inositol triphosphate by secretagogues in parietal and chief cells isolated from rabbit gastric mucosa // *Biochim. Biophys. Acta.* — 1986. — Vol. 888. — P. 116–125.

- Chew C.S. Cholecystokinin, carbachol, gastrin, histamine, and forskolin increase $[Ca^{2+}]_i$ in gastric glands // *Am. J. Physiol.* — 1986. — Vol. 250. — P. G814.
- Chew C.S., Hersey S.J., Sachs G., Berglinth T. Histamine responsiveness of isolated gastric glands // *Am. J. Physiol.* — 1980. — Vol. 238. — P. G312–320.
- Chey W.Y., Chang T.M. Neural control of the release and action of secretin // *J. Physiol. Pharmacol.* — 2003. — Vol. 54 (Suppl. 4). — P. 105–112.
- Chuang C-N., Tanner M., Lloyd K.C.K. et al. Endogenous somatostatin inhibits histamine release from canine gastric mucosal cells in primary culture // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 1993. — Vol. 265. — P. G521–525.
- Ciccotosto G.D., Dawborn J.K., Hardy K.J. et al. Gastrin processing and secretion in patients with end-stage renal failure // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1996. — Vol. 81. — P. 3231–3238.
- Coruzzi G., Bertaccini G. The β_3 -adrenoceptor agonist SR58611A inhibits gastric acid secretion in the conscious cat // *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* — 1997. — Vol. 356. — P. 263.
- Courtois-Coutry N., Roush D., Rajendran V. et al. A tyrosine-based signal targets H/K-ATPase to a regulated compartment and is required for the cessation of gastric acid secretion // *Cell.* — 1997. — Vol. 90. — P. 501.
- Cryer B., Redfern J.S., Goldschmiedt M. et al. Effect of aging on gastric and duodenal mucosal prostaglandin concentrations in humans // *Gastroenterology.* — 1992. — Vol. 102. — P. 1118.
- Dammann H.G., Burkhardt F. Pantoprazole versus omeprazole: Influence on meal-stimulated gastric acid secretion // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 1999. — Vol. 11. — P. 1277.
- Debas H.T. Peripheral regulation of gastric acid secretion // *Physiology of the Gastrointestinal Tract. Vol. 2. 2nd ed.* / Ed. L.R. Johnson. — New York: Raven Press, 1987. — P. 931–946.
- DelValle J., Wang L., Gantz I. et al. Characterization of H_2 histamine receptor: Linkage to both adenylate cyclase and $[Ca^{2+}]_i$ signaling systems // *Am. J. Physiol.* — 1992. — Vol. 263. — P. G967.
- DelValle J., Yamada T. Amino acids and amines stimulate gastrin release from canine antral G-cells via different pathways // *J. Clin. Invest.* — 1990. — Vol. 85. — P. 139.
- Dufresne M., Seva C., Fourmy D. Cholecystokinin and gastrin receptors // *Physiol. Rev.* — 2006. — Vol. 86. — P. 805–847.
- Engel E., Guth P.H., Nishizaki Y. et al. Barrier function of the gastric mucus gel // *Am. J. Physiol.* — 1995. — Vol. 269. — P. G994.
- Feldman M., Colturi T.J. Effect of indomethacin on gastric acid and bicarbonate secretion in humans // *Gastroenterology.* — 1984. — Vol. 87. — P. 1339.
- Feldman M., Goldschmiedt M. Gastric HCO_3^- secretion: Relationship with Na^+ secretion and effect of acetazolamide in humans // *Am. J. Physiol.* — 1991. — Vol. 261. — P. G320.
- Feldman M., Richardson C.T. «Partial» sham feeding releases gastrin in normal human subjects // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1981. — Vol. 16. — P. 13.
- Feldman M., Richardson C.T. Role of thought, sight, smell, and taste of food in the cephalic phase of gastric acid secretion in man // *Gastroenterology.* — 1986. — Vol. 90. — P. 428.
- Feldman M., Richardson C.T., Taylor I.L. et al. Effect of atropine on vagal release of gastrin and pancreatic polypeptide // *J. Clin. Invest.* — 1979. — Vol. 63. — P. 294.
- Fiorucci S., Distrutti E., Chiorean M. et al. Nitric oxide modulates pepsinogen secretion induced by calcium-mediated agonist in guinea pig gastric chief cells // *Gastroenterology.* — 1995. — Vol. 109. — P. 1214.

Fiorucci S., Santucci L., Gresele P. et al. Effect of NSAIDs on pepsinogen secretion and calcium mobilization in isolated chief cells // *Am. J. Physiol.* — 1995. — Vol. 268. — P. G968.

Fone D.R., Horowitz M., Read N.W. et al. The effect of terminal ileal triglyceride infusion on gastroduodenal motility and the intragastric distribution of a solid meal // *Gastroenterology.* — 1990. — Vol. 98. — P. 568.

Forte J.G., Ly B., Rong Q.F. et al. State of actin in gastric parietal cells // *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* — 1998. — Vol. 274. — P. C97–C104.

Fung L., Pokol-Daniel S., Greenberg G.R. Cholecystokinin type A receptors mediate intestinal fat-induced inhibition of acid secretion through somatostatin-14 in dogs // *Endocrinology.* — 1994. — Vol. 134. — P. G793.

Ganser A.L., Forte J.G. K⁺-stimulated ATPase in purified microsomes of bullfrog oxyntic cells // *Biochim. Biophys. Acta.* — 1973. — Vol. 307. — P. 169–180.

Geibel J., Abraham R., Modlin I. et al. Gastrin-stimulated changes in Ca²⁺ concentration in parietal cells depends on adenosine 3',5'-cyclic monophosphate levels // *Gastroenterology.* — 1995. — Vol. 109. — P. 1060–1067.

Gibril F., Reynolds J.C., Lubensky I.A. et al. Ability of somatostatin receptor scintigraphy to identify patients with gastric carcinoids: a prospective study // *J. Nucl. Med.* — 2000. — Vol. 41. — P. 1646–1656.

Gilbert A.J., Hersey S.J. Morphometric analysis of parietal cell membrane transformations in isolated gastric glands // *J. Membrane Biol.* — 1982. — Vol. 67. — P. 113–124.

Gower W.R., McCuen R.W., Arimura A. et al. Reciprocal paracrine pathways link atrial natriuretic peptide and somatostatin secretion in the antrum of the stomach // *Regul. Pept.* — 2003. — Vol. 110. — P. 101–106.

Gower W.R., Premaratne S., McCuen R.W. et al. Gastric atrial natriuretic peptide regulates endocrine secretion in antrum and fundus of human and rat stomach // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2003. — Vol. 284. — P. G638–645.

Green T., Dockray G.J. Characterization of the peptidergic afferent innervation of the stomach in the rat // *Neuroscience.* — 1988. — Vol. 25. — P. 181–193.

Guyton A.C., Hall J.E. *Textbook of Medical Physiology.* 11th ed. — Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005. — 797 p.

Hall K., Perez G., Anderson D. et al. Location of carbohydrates present in the HK ATPase vesicles isolated from hog gastric mucosa // *Biochemistry.* — 1990. — Vol. 29. — P. 701–706.

Hansen C.P., Stadil F., Rehfeld J.F. Hepatic and intestinal elimination of endogenous gastrin in pigs // *Digestion.* — 1996. — Vol. 57. — P. 356–361.

Hansen C.P., Stadil F., Rehfeld J.F. Renal tubular transport and metabolism of carboxyamidated and glycine-extended gastrins in pigs // *Acta Physiol. Scand.* — 1998. — Vol. 164. — P. 29–38.

Hansen C.P., Stadil F., Rehfeld J.F. Metabolism and influence of gastrin-52 on gastric acid secretion in humans // *Am. J. Physiol.* — 1995. — Vol. 269. — P. G600.

Hansen C.P., Stadil F., Yucun L. et al. Pharmacokinetics and organ metabolism of carboxyamidated and glycine-extended gastrins in pigs // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 1996. — Vol. 271. — P. G156–G163.

Hanzel D., Reggio H., Bretscher A. et al. The secretion-stimulated 80K phosphoprotein of parietal cells is ezrin, and has properties of a membrane cytoskeletal linker in the induced apical microvilli // *EMBO J.* — 1991. — Vol. 10. — P. 2363.

Helander H.F., Hirschowitz B. Quantitative ultrastructural studies on gastric parietal cells // *Gastroenterology*. — 1972. — Vol. 63. — P. 951–961.

Helander H.F., Leth R., Olbe L. Stereological investigation on human gastric mucosa: I. Normal oxyntic mucosa // *Anat. Rec.* — 1986. — Vol. 216. — P. 373–380.

Helander H.F. Parietal cell structure during inhibition of acid secretion // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1984. — Vol. 19(Suppl. 101). — P. 21.

Hersey S.J., Sachs G. Gastric acid secretion // *Physiol. Rev.* — 1995. — Vol. 75. — P. 155.

Hildebrand P., Ensink J.W., Buettiker J. et al. Circulating somatostatin-28 is not a physiologic regulator of gastric acid production in man // *Eur. J. Clin. Invest.* — 1994. — Vol. 24. — P. 50.

Hildebrand P., Lehmann F.S., Ketterer S. et al. Regulation of gastric function by endogenous gastrin-releasing peptide in humans: Studies with a specific gastric-releasing peptide receptor antagonist // *Gut*. — 2001. — Vol. 49. — P. 23.

Hinkle K.L., Bane G.C., Jazayeri A. et al. Enhanced calcium signaling and acid secretion in parietal cells isolated from gastrindeficient mice // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2003. — Vol. 284. — P. G145–153.

Hirsch A.B., McCuen R.W., Arimura A. et al. Adrenomedullin stimulates somatostatin and thus inhibits histamine and acid secretion in the fundus of the stomach // *Regul. Pept.* — 2003. — Vol. 110. — P. 189–195.

Hou W., Schubert M.L. Treatment of gastric carcinoids // *Curr. Treat. Options Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 10. — P. 123–133.

Hurwitz A., Brady D.A., Schaal S.E. et al. Gastric acidity in older adults // *JAMA*. — 1997. — Vol. 278. — P. 659–662.

Isenberg J.I., Maxwell V. Intravenous infusion of amino acids stimulates gastric acid secretion in man // *N. Engl. J. Med.* — 1978. — Vol. 298. — P. 27.

Ito S. Functional gastric morphology // *Physiology of the Gastrointestinal Tract*. Vol. 1. 2nd ed. / Ed. L.R. Johnson. — New York: Raven Press, 1987. — P. 817–851.

Jain R.N., Samuelson L.C. Differentiation of the gastric mucosa: role of gastrin in gastric epithelial cell proliferation and maturation // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2006. — Vol. 291. — P. G762–765.

Jebbink M.C.W., Lamers C.B.H.W., Mooy D.M. et al. Effect of loxiglumide on basal and gastrin- and bombesin-stimulated gastric acid and serum gastrin levels // *Gastroenterology*. — 1992. — Vol. 103. — P. 1215.

Johansson M., Synnerstad I., Holm L. Acid transport through channels in the mucous layer of rat stomach // *Gastroenterology*. — 2001. — Vol. 119. — P. 1297–1304.

Jones A.T., Balan K.K., Jenkins S.A. et al. Assay of gastricsin and individual pepsins in human gastric juice // *J. Clin. Pathol.* — 1993. — Vol. 46. — P. 254.

Joshi V., Ray G.S., Goldenring J.R. Inhibition of parietal cell secretion is mediated by the classical epidermal growth factor receptor // *Dig. Dis. Sci.* — 1997. — Vol. 42. — P. 1194.

Kahrilas P.J., Falk G.W., Johnson D.A. et al. Esomeprazole improves healing and symptom resolution as compared with omeprazole in reflux oesophagitis patients: A randomized controlled trial // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2000. — Vol. 14. — P. 1249.

Kajimura M., Reuben M.A., Sachs G. The muscarinic receptor gene expressed in rabbit parietal cells is the m3 subtype // *Gastroenterology*. — 1992. — Vol. 103. — P. 870–875.

Karvar S., Yao X., Duman J.G. et al. Intracellular distribution and functional importance of vesicle-associated membrane protein 2 in gastric parietal cells // *Gastroenterology*. — 2002. — Vol. 123. — P. 281–290.

Kobayashi T., Tonai S., Ishihara Y. et al. Abnormal functional and morphological regulation of the gastric mucosa in histamine H₂ receptor-deficient mice // *J. Clin. Invest.* — 2000. — Vol. 105. — P. 1741–1749.

Konturek J.W., Fischer H., Gromotka P.M. et al. Endogenous nitric oxide in the regulation of gastric secretory and motor activity in humans // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 1999. — Vol. 13. — P. 1683.

Konturek J.W., Stoll R., Konturek S.J. et al. Cholecystokinin in the control of gastric acid secretion in man // *Gut.* — 1993. — Vol. 34. — P. 321.

Konturek S.J., Kwicien N., Obtulowicz W. et al. Vagal cholinergic control of gastric alkaline secretion in normal subjects and duodenal ulcer patients // *Gut.* — 1987. — Vol. 28. — P. 739.

Kopin A.S., Lee Y.M., McBride E.W. et al. Expression cloning and characterization of the canine parietal cell gastrin receptor // *Proc. Natl Acad. Sci.* — 1992. — Vol. 89. — P. 3605.

Kulaksiz H., Arnold R., Göke B. et al. Expression and cell-specific localization of the cholecystokinin B/gastrin receptor in the human stomach // *Cell Tissue Res.* — 2000. — Vol. 299. — P. 289–298.

Larsson L-I., Goltermann N., DeMagistris L. et al. Somatostatin cell processes as pathways for paracrine secretion // *Science.* — 1979. — Vol. 205. — P. 1393–1395.

Lee J., Simpson P., Scholes O. An ATPase from dog gastric mucosa changes of outer pH in suspension of dog membrane vesicles accompanying ATP hydrolysis // *Biochim. Biophys. Res. Commun.* — 1974. — Vol. 60. — P. 825–832.

Levasseur S., Bado A., Laigneau J.P. et al. Characterization of a β_1 -adrenoceptor stimulating gastrin and somatostatin secretions in rat antrum // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 1997. — Vol. 35. — P. G1000.

Levin F., Edholm T., Ehrstrom M. et al. Effect of peripherally administered ghrelin on gastric emptying and acid secretion in the rat // *Regul. Pept.* — 2005. — Vol. 131. — P. 59–65.

Li P., Chang T.M., Coy D. et al. Inhibition of gastric acid secretion in rat stomach by PACAP is mediated by secretin, somatostatin, and PGE₂ // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2000. — Vol. 278. — P. G121–127.

Lichtenberger L.M., Nelson A.A., Graziani L.A. et al. Amine trapping: Physical explanation for the inhibitory effect of gastric acidity on the postprandial release of gastrin. Studies on rats and dogs // *Gastroenterology.* — 1986. — Vol. 90. — P. 1223.

Lichtenberger L.M. The hydrophobic barrier properties of gastrointestinal mucus // *Annu. Rev. Physiol.* — 1995. — Vol. 57. — P. 563.

Lindstrom E., Chen D., Norlen P. et al. Control of gastric acid secretion // *Comp. Biochem. Physiol. A Mol. Integr. Physiol.* — 2001. — Vol. 128. — P. 505–514.

Lindström E., Håkanson R. Prostaglandins inhibit secretion of histamine and pancreastatin from isolated rat stomach ECL cells // *Br. J. Pharmacol.* — 1998. — Vol. 124. — P. 1307–1313.

Lloyd K.C.K., Wang J.F., Solomon T.E. Acid inhibition by intestinal nutrients mediated by CCK-A receptors but not plasma CCK // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2001. — Vol. 281. — P. G924–930.

Maeda M., Ishisaki J., Futai M. cDNA cloning and sequence determination of pig gastric (H⁺, K⁺) ATPase // *Biochim. Biophys. Res. Commun.* — 1988. — Vol. 157. — P. 203–209.

Makhlouf G.M., Schubert M.L. Gastric somatostatin: a paracrine regulator of acid secretion // *Metabolism.* — 1990. — Vol. 39 (Suppl. 2). — P. 138–142.

Manela F.D., Ren J., Gao J. et al. Calcitonin gene-related peptide modulates acid-mediated regulation of somatostatin and gastrin release from rat antrum // *Gastroenterology*. — 1995. — Vol. 109. — P. 701–706.

Martinez V., Curi A.P., Torkian B. et al. High basal gastric acid secretion in somatostatin receptor subtype 2 knockout mice // *Gastroenterology*. — 1998. — Vol. 114. — P. 1125–1132.

McArthur K., Hogan D., Isenberg J.I. Relative stimulatory effects of commonly ingested beverages on gastric acid secretion in humans // *Gastroenterology*. — 1982. — Vol. 83. — P. 199.

Mertz-Nielsen A., Hillingso J., Bukhave K. et al. Indomethacin decreases gastroduodenal mucosal bicarbonate secretion in humans // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1995. — Vol. 30. — P. 1160.

Metz D.C., Pratha V., Martin P. et al. Oral and intravenous dosage forms of pantoprazole are equivalent in their ability to suppress gastric acid secretion in patients with gastroesophageal reflux disease // *Am. J. Gastroenterol.* — 2000. — Vol. 95. — P. 626.

Misaka T., Abe K., Iwabuchi K. et al. A water channel closely related to rat brain aquaporin 4 is expressed in acid- and pepsinogen-secretory cells of human stomach // *FEBS Lett.* — 1996. — Vol. 381. — P. 208.

Modlin I., Sachs G. Acid related diseases. Biology and treatment. — Konstantz: Schnetztor-Verlag GmbH, 1998.

Modlin I.M., Kidd M., Latich I. et al. Current status of gastrointestinal carcinoids // *Gastroenterology*. — 2005. — Vol. 128. — P. 1717–1751.

Mori M., Suzuki H., Masaoka T. et al. Intravenous ghrelin administration enhances gastric acid secretion: evaluation using wireless pH capsule // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2006. — Vol. 24. — P. 96–103.

Mözsik G., Debreceni A., Abdel-Salam O.M.E. et al. Small doses of capsaicin given intragastrically inhibit gastric basal acid secretion in healthy human subjects // *J. Physiol.* — 1999. — Vol. 93. — P. 433.

Muallem S., Burnham C., Blissard D. et al. Electrolyte transport across the basolateral membrane of the parietal cells // *J. Biol. Chem.* — 1985. — Vol. 260. — P. 6641–6653.

Muallem S., Sachs G. Changes in cytosolic Ca^{2+} in isolated parietal cells: differential effects of secretagogues // *Biochim. Biophys. Acta.* — 1984. — Vol. 805. — P. 181–185.

Muallem S., Blissard D., Cragoe E.M.Ir., Sachs G. Activation of the Na^+/H^+ and Cl^-/HCO_3^- exchange by stimulation of acid secretion in the parietal cell // *J. Biol. Chem.* — 1988. — Vol. 263. — P. 14703–14711.

Munson K., Lambrecht N., Shin J.M. et al. Analysis of the membrane domain of the gastric H^+/K^+ -ATPase // *J. Exp. Biol.* — 2000. — Vol. 203. — P. 161.

Munson K.B., Gutierrez C., Balaji V.N. et al. Identification of an extracytoplasmic region of (H^+/K^+) -ATPase labeled by a K^+ -competitive photoaffinity inhibitor // *J. Biol. Chem.* — 1991 Oct 5. — Vol. 266, N 28. — P. 18976–18988.

Murphy M.G., Sytnik B., Kovacs T.O.G. et al. The gastrin-receptor antagonist L-365,260 inhibits stimulated acid secretion in humans // *Clin. Pharmacol. Ther.* — 1993. — Vol. 54. — P. 533.

Negulescu P.A., Reenstra W.W., Machen T.E. Intracellular Ca requirement for stimulus-secretion coupling in parietal cells // *Am. J. Physiol.* — 1989. — Vol. 256. — P. C241–C251.

Netter F. Atlas of Human Anatomy. Terebro, NJ: Icon Learning Systems. 2003.

Nylander O., Bergqvist E., Obrink K. Dual inhibitory actions of somatostatin on isolated gastric glands // *Acta Physiol. Scand.* — 1985. — Vol. 125. — P. 111–119.

Odes H.S., Hogan D.L., Steinbach J.H. et al. Measurement of gastric bicarbonate secretion in the human stomach: Different methods produce discordant results // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1992. — Vol. 27. — P. 829.

Okamoto C.T., Duman J.G., Tyagarajan K. et al. Clathrin in gastric acid secretory (parietal) cells: biochemical characterization and subcellular localization // *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* — 2000. — Vol. 279. — P. C833–C851.

Paradiso A.M., Tsien R.Y., Machen T.E. Na⁺, H⁺-exchange in gastric glands as measured with a cytoplasmic pH indicator // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* — 1984. — Vol. 81. — P. 7436–7440.

Peghini P.L., Annibale B., Azzoni C. et al. Effect of chronic hypergastrinemia on human enterochromaffin-like cells: insights from patients with sporadic gastrinomas // *Gastroenterology.* — 2002. — Vol. 123. — P. 68–85.

Pisegna J.R., Ohning G.V., Athmann C. et al. Role of PACAP1 receptor in regulation of ECL cells and gastric acid secretion by pituitary adenylate cyclase activating peptide // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* — 2000. — Vol. 921. — P. 233–241.

Powell J.J., Greenfield S.M., Thompson R.P.H.: Concentrations of metals in gastric juice in health and peptic ulcer disease // *Gut.* — 1992. — Vol. 33. — P. 1617.

Prinz C., Zanner R., Gratzl M. Physiology of gastric enterochromaffin-like cells // *Annu. Rev. Physiol.* — 2003. — Vol. 65. — P. 371–382.

Rang H.P., Dale M.M., Ritter J.M., Flower R.J. *Rang and Dale's Pharmacology.* — Elsevier; Churchill Livingstone, 2007

Rangachari P.K. Histamine release by gastric stimulants // *Nature.* — 1975. — Vol. 253. — P. 53–55.

Rao S., Lu C., Schulze-Delrieu K. Duodenum as an immediate brake to gastric outflow: a videofluoroscopic and manometric assessment // *Gastroenterology.* — 1996. — Vol. 110. — P. 740.

Ren J., Dunn S.T., Tang Y. et al. Effects of calcitonin gene-related peptide on somatostatin and gastrin gene expression in rat antrum // *Regul. Pept.* — 1998. — Vol. 73. — P. 75.

Reuben M., Munson K., Hall K. et al. The beta subunit of the gastric H⁺, K⁺-ATPase // *Gastroenterology.* — 1990. — Vol. 98. — P. A553.

Riber C., Wojdemann M., Bisgaard T. et al. Fish oil reduces gastric acid secretion // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1999. — Vol. 34. — P. 845.

Richter C., Tanaka T., Yada R.Y. Mechanism of activation of the gastric aspartic proteinases: Pepsinogen, progastricsin, and prochymosin // *Biochem. J.* — 1998. — Vol. 335. — P. 481.

Rossowski W.J., Cheng B.L., Jiang N.Y. et al. Examination of somatostatin involvement in the inhibitory action of GIP, GLP-1, amylin and adrenomedullin on gastric acid release using a new SRIF antagonist analogue // *Br. J. Pharmacol.* — 1998. — Vol. 125. — P. 1081–1087.

Sachs G., Chang H.H., Rabon E. et al. A nonelectrogenic H⁺-pump in plasma membranes of hog stomach // *J. Biol. Chem.* — 1976. — Vol. 251. — P. 7690–7698.

Sachs G., Zeng N.X., Prinz C. Physiology of isolated gastric endocrine cells // *Annu. Rev. Physiol.* — 1997. — Vol. 59. — P. 243–256.

Sachs G. Physiology of the parietal cell and therapeutic implications // *Pharmacotherapy.* — 2003. — Vol. 23. — P. 68S–73S.

Saffouri B., Weir G.C., Bitar K.N. et al. Stimulation of gastrin secretion from the perfused rat stomach by somatostatin antiserum // *Life Sci.* — 1979. — Vol. 25. — P. 1749–1754.

Samloff I.M. Peptic ulcer: The many proteinases of aggression // *Gastroenterology*. — 1989. — Vol. 96. — P. 586.

Sandvik A.K., Cui G.L., Bakke I. et al. PACAP stimulates gastric acid secretion in the rat by inducing histamine release // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2001. — Vol. 281. — P. G997–1003.

Sandvik A.K., Mårvik R., Dimaline R. et al. Carbachol stimulation of gastric acid secretion and its effects on the parietal cell // *Br. J. Pharmacol.* — 1998. — Vol. 124. — P. 69–74.

Scarff K.L., Judd L.M., Toh B.H. et al. Gastric H⁺,K⁺-adenosine triphosphatase β subunit is required for normal function, development, and membrane structure of mouse parietal cells // *Gastroenterology*. — 1999. — Vol. 117. — P. 605.

Schiller L.R., Walsh J.H., Feldman M. Distention-induced gastrin release: Effects of luminal acidification and intravenous atropine // *Gastroenterology*. — 1980. — Vol. 78. — P. 912.

Schmidt W.E., Schenk S., Nustede R. et al. Cholecystokinin is a negative regulator of gastric acid secretion and postprandial release of gastrin in humans // *Gastroenterology*. — 1994. — Vol. 107. — P. 1610.

Schmitz F., Göke M.N., Otte J.M. et al. Cellular expression of CCK-A and CCK-B/gastrin receptors in human gastric mucosa // *Regul. Pept.* — 2001. — Vol. 102. — P. 101–110.

Schreiber S., Nguyen T.H., Stüben M. et al. Demonstration of a pH gradient in the gastric gland of the acid-secreting guinea pig mucosa // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2000. — Vol. 279. — P. G597.

Schubert M.L. Regulation of gastric acid secretion // *Curr. Opin. Gastroenterol.* — 1998. — Vol. 14. — P. 425.

Schubert M.L., Bitar K.N., Makhlof G.M. Regulation of gastrin and somatostatin secretion by cholinergic and noncholinergic intramural neurons // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 1982. — Vol. 243. — P. G442–447.

Schubert M.L., Coy D.H., Makhlof G.M. Peptone stimulates gastrin secretion from the stomach by activating bombesin/GRP and cholinergic neurons // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 1992. — Vol. 262. — P. G685–689.

Schubert M.L., Edwards N.F., Arimura A. et al. Paracrine regulation of gastric acid secretion by fundic somatostatin // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 1987. — Vol. 252. — P. G485–490.

Schubert M.L., Edwards N.F., Makhlof G.M. Regulation of gastric somatostatin secretion in the mouse by luminal acid: a local feedback mechanism // *Gastroenterology*. — 1988. — Vol. 94. — P. 317–322.

Schubert M.L., Hightower J., Makhlof G.M. Linkage between somatostatin and acid secretion: evidence from use of pertussis toxin // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 1989. — Vol. 256. — P. G418–422.

Schubert M.L., Jong M.J., Makhlof G.M. Bombesin/GRP-stimulated somatostatin secretion is mediated by gastrin in the antrum and intrinsic neurons in the fundus // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 1991. — Vol. 261. — P. G885–889.

Schubert M.L., Makhlof G.M. Gastrin secretion induced by distension is regulated by cholinergic and vasoactive intestinal peptide neurons in rats // *Gastroenterology*. — 1993. — Vol. 104. — P. 834–839.

Schubert M.L., Saffouri B., Walsh J.H. et al. Inhibition of neutrally mediated gastrin secretion by bombesin antiserum // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 1985. — Vol. 248. — P. G546–562.

Schubert M.L., Shamburek R. Control of acid secretion // *Gastroenterol. Clin. North Am.* — 1990. — Vol. 19. — P. 1–25.

Schubert M.L. Control of Gastric Acid Secretion in Health and Disease // *Gastroenterology.* — 2008 — Vol. 134. — P. 1842–1860.

Serrano M.T., Lanas A.I., Lorente S. et al. Cytokine effects on pepsinogen secretion from human peptic cells // *Gut.* — 1997. — Vol. 40. — P. 42.

Short G.M., Doyle W., Wolfe M.M. Effect of antibodies to somatostatin on acid secretion and gastrin release by isolated perfused rat stomach // *Gastroenterology.* — 1985. — Vol. 88. — P. 984–988.

Shulkes A., Baldwin G. Biology and pathology of non-amidated gastrins // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* — 2001. — Vol. 61. — P. 123–128.

Shull G.E., Lingrel J.B. Molecular cloning of the rat stomach (H^+ , K^+) ATPase // *J. Biol. Chem.* — 1986. — Vol. 261. — P. 16788–16791.

Singh K., Nain C.K., Singh V. Effect of omeprazole on gastric bicarbonate secretion in patients with duodenal ulcer // *Indian J. Gastroenterol.* — 1998. — Vol. 17. — P. 136.

Smith V.C., Dhatt N., Buchan A.M.J. The innervation of the human antro-pyloric region: organization and composition // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* — 2001. — Vol. 79. — P. 905–918.

Smolka A., Helander H.F., Sachs G. Monoclonal antibodies against gastric H^+ , K^+ ATPase // *Am. J. Physiol.* — 1983. — Vol. 245. — P. G589–596.

Sobhani I., Bado A., Vissuzaine C. et al. Leptin secretion and leptin receptor in the human stomach // *Gut.* — 2000. — Vol. 47. — P. 178.

Soldani G., Bertini S., Rouleau A. et al. Gastric antisecretory effects of compound BP 2-94 — a histamine H_3 -receptor agonist prodrug // *Dig. Dis. Sci.* — 1999. — Vol. 44. — P. 2380.

Soll A.H., Wollin A. Histamine and cyclic AMP in isolated canine parietal cells // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* — 1979. — Vol. 237. — P. E444–E450.

Soll A.H. Potentiating interactions of gastric stimulants on (^{14}C)-aminopyrine accumulation by isolated canine parietal cells // *Gastroenterology.* — 1982. — Vol. 83. — P. 216–223.

Spicer Z., Miller M.L., Andringa A. et al. Stomachs of mice lacking the gastric H^+ , K^+ -ATPase-subunit have achlorhydria, abnormal parietal cells, and ciliated metaplasia // *J. Biol. Chem.* — 2000. — Vol. 275. — P. 21555–21565.

Spiller R.C., Trotman J.F., Higgins B.E. et al. The ileal brake-inhibition of jejunal motility after fat perfusion in man // *Gut.* — 1984. — Vol. 25. — P. 365.

Stedman C.A.M., Barclay M.L.: Comparison of the pharmacokinetics, acid suppression, and efficacy of proton pump inhibitors // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2000. — Vol. 14. — P. 963.

Stepan V., Sugano K., Yamada T. et al. Gastrin biosynthesis in canine G cells // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2002. — Vol. 282. — P. G766–775.

Stewart B., Wallmark B., Sachs G. The interaction of H^+ and K^+ with the partial reaction of gastric (H^+ , K^+)-ATPase // *J. Biol. Chem.* — 1981. — Vol. 256. — P. 2682–2690.

Tache Y. Central nervous system regulation of gastric acid secretion // *Physiology of the Gastrointestinal Tract. Vol. 2. 2nd ed.* / Ed. L.R. Johnson. — New York, Raven Press. 1987. — P. 911–930.

Tanaka S., Hamada K., Yamada N. et al. Gastric acid secretion in L-histidine decarboxylase-deficient mice // *Gastroenterology.* — 2002. — Vol. 122. — P. 145–155.

Tari A., Kamiyasu T., Yonei Y. et al. Role of gastrin/CCK-B receptor in the regulation of gastric acid secretion in rat // *Dig. Dis. Sci.* — 1997. — Vol. 42. — P. 1901–1907.

Taylor S.D., Soudah H.C., Chey W.Y. et al. Duodenal acidification and secretin, but not intraduodenal fat, inhibit human gastric acid secretion via prostaglandins // *Gastroenterology.* — 1994. — Vol. 107. — P. 1680.

Teyssen S., González-Calero G., Schimiczek M. et al. Maleic acid and succinic acid in fermented alcoholic beverages are the stimulants of gastric acid secretion // *J. Clin. Invest.* — 1999. — Vol. 103. — P. 707.

Tommerås K., Hammer P., Sundler F. et al. Immunolocalization of cholecystokinin-2 receptors in rat gastric mucosa // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2002. — Vol. 37. — P. 1017–1024.

Toribara N.W., Robertson A.M., Ho S.B. et al. Human gastric mucin: Identification of a unique species by expression cloning // *J. Biol. Chem.* — 1993. — Vol. 268. — P. 5879.

Trey G., Marks I.N., Louw J.A. et al. Changes in acid secretion over the years: a 30-year longitudinal study // *J. Clin. Gastroenterol.* — 1997. — Vol. 25. — P. 499–502.

Tytgat G.N., Mccoll K.; Tack J. et al. New algorithm for the treatment of gastro-oesophageal reflux disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2008. — Vol. 27. — P. 249–256.

van Nieuwenhoven M.A., Brouns F., Brummer R.J. The effect of physical exercise on parameters of gastrointestinal function // *Neurogastroenterol. Motil.* — 1999. — Vol. 11. — P. 431.

Verhulst M.L., Gielkens H.A.J., Hopman W.P.M. et al. Loxiglumide inhibits cholecystokinin-stimulated somatostatin secretion and simultaneously enhances gastric acid secretion in humans // *Regul. Pept.* — 1994. — Vol. 53. — P. 185.

Vuyyuru L., Harrington L., Arimura A. et al. Reciprocal inhibitory paracrine pathways link histamine and somatostatin secretion in the fundus of the stomach // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 1997. — Vol. 273. — P. G106–111.

Vuyyuru L., Schubert M.L., Harrington L. et al. Dual inhibitory pathways link antral somatostatin and histamine secretion in human, dog, and rat stomach // *Gastroenterology.* — 1995. — Vol. 109. — P. 1566–1574.

Vuyyuru L., Schubert M.L. Histamine, acting via H₃ receptors, inhibits somatostatin and stimulates acid secretion in isolated mouse stomach // *Gastroenterology.* — 1997. — Vol. 113. — P. 1545–1552.

Wallmark B., Mardh S. Phosphorylation and dephosphorylation kinetics of potassium-stimulated ATP phosphohydrolase from hog gastric mucosa // *J. Biol. Chem.* — 1981. — Vol. 254. — P. 11899–11902.

Wallmark B., Stewart H.B., Rabon E. et al. The catalytic cycle of gastric H⁺/K⁺ATPase // *J. Biol. Chem.* — 1980. — Vol. 255. — P. 5513–5519.

Wang K.S., Komar A.R., Ma T. et al. Gastric acid secretion in aquaporin-4 knockout mice // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2000. — Vol. 279. — P. G448.

Wang T.C., Dockray G.J. Lessons from genetically engineered animal models I. Physiological studies with gastrin in transgenic mice // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 1999. — Vol. 277. — P. G6–11.

Wank S.A. PACAP upsets stomach theory // *J. Clin. Invest.* — 1999. — Vol. 104. — P. 1341.

Welage L.S., Berardi R.R. Evaluation of omeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole in the treatment of acid-related diseases // *J. Am. Pharm. Assoc.* — 2000. — Vol. 40. — P. 52.

Wettergren A., Maina P., Boesby S. et al. Glucagon-like peptide-1 7–36 amide and peptide YY have additive inhibitory effect on gastric acid secretion in man // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1997. — Vol. 32. — P. 552.

Wettergren A., Petersen H., Orskov C. et al. Glucagon-like peptide-1 7–36 amide and peptide YY from the L-cell of the ileal mucosa are potent inhibitors of vagally induced gastric acid secretion in man // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1994. — Vol. 29. — P. 591.

Wilkes J.M., Scott D., Hersey S.J., Sachs G. Cholinergic stimulation of rabbit parietal cells is mediated by a M3 receptor // *Gastroenterology.* — 1990. — Vol. 89. — P. 532.

Wiseman G. Absorption from the Intestine. — London; New York, 1964.

Wolosin J.M., Forte D.D. Stimulation of oxyntic cell triggers K^+ and Cl^- conductances in apical H^+K^+ -ATPase // *Am. J. Physiol.* — 1984. — Vol. 246. — P. C537–C545.

Wu S., Giraud A., Mogard M. et al. Effects of inhibition of gastric secretion on antral gastrin and somatostatin gene expression in rat // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 1990. — Vol. 258. — P. G788–793.

Yakabi K., Ro S., Onouhi T. et al. Histamine mediates the stimulatory action of ghrelin on acid secretion in rat stomach // *Dig. Dis. Sci.* — 2006. — Vol. 51. — P. 1313–1321.

Yamaji N., Yokoo Y., Iwashita T. et al. Structural determination of two active compounds that bind to the muscarinic M-3 receptor in beer // *Alcohol Clin. Exp. Res.* — 2007. — Vol. 31. — P. S9–S14.

Yao X., Forte J.G. Cell biology of acid secretion by the parietal cell // *Annu. Rev. Physiol.* — 2003. — Vol. 65. — P. 103–131.

Zaki M., Harrington L., McCuen R. et al. Somatostatin receptor subtype 2 mediates inhibition of gastrin and histamine secretion from human, dog, and rat antrum // *Gastroenterology.* — 1996. — Vol. 111. — P. 919–924.

Zaki M., Koduru S., McCuen R.W. et al. Amylin, released from the gastric fundus, stimulates somatostatin and thus inhibits histamine and acid secretion in mice // *Gastroenterology.* — 2002. — Vol. 123. — P. 247–255.

Zanner R., Hapfelmeier G., Gratzl M. et al. Intracellular signal transduction during gastrin-induced histamine secretion in rat gastric ECL cells // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* — 2002. — Vol. 282. — P. C374–C382.

Zavros Y., Rieder G., Ferguson A. et al. Genetic or chemical hypochlorhydria is associated with inflammation that modulates parietal and G-cell populations in mice // *Gastroenterology.* — 2002. — Vol. 122. — P. 119–133.

Zeng N., Athmann C., Kang T. et al. PACAP type I receptor activation regulates ECL cells and gastric acid secretion // *J. Clin. Invest.* — 1999. — Vol. 104. — P. 1383.

Zeng N.X., Walsh J.H., Kang T. et al. Selective ligand-induced intracellular calcium changes in a population of rat isolated gastric endocrine cells // *Gastroenterology.* — 1996. — Vol. 110. — P. 1835–1846.

Zhou R., Cao X., Watson C., Miao Y. et al. Characterization of protein kinase A-mediated phosphorylation of ezrin in gastric parietal cell activation // *J. Biol. Chem.* — 2003 Sep 12. — Vol. 278, N 37. — P. 35651–35659.

Zimmerman R.P., Gates T.S., Mantyh C.R. et al. Vasoactive intestinal peptide (VIP) receptors in the canine gastrointestinal tract // *Peptides.* — 1989. — Vol. 9. — P. 1241.

2.2. МОТОРНО-ЭВАКУАТОРНАЯ ФУНКЦИЯ ЖЕЛУДКА

2.2.1. Общая характеристика моторно-эвакуаторной функции желудка

Моторная функция желудка в целом имеет общие характеристики с моторикой других отделов желудочно-кишечного тракта, и в первую очередь с тонкой кишкой, обладая при этом рядом характерных особенностей, связанных с особым анатомическим расположением органа и его физиологией. Из наиболее важных особенностей моторики желудка является присутствие на его большой кривизне водителя ритма, клетки которого генерируют сокращения, управляя не только собственной моторикой, но и моторной активностью дистально расположенных отделов ДПК и тонкой кишки. Таким образом, желудок является дирижером одной из основных функций — моторной, без нормального осуществления которой невозможно полноценное переваривание и всасывание в ЖКТ. Именно моторная функция, ее вид, тип, ритм, соответствующие той или иной фазе пищеварения, ответственны за наиболее оптимальное перемешивание, измельчение и своевременную эвакуацию химуса в ДПК, где происходят основные процессы пищеварения и осуществление процессов всасывания и выделения. Не лишним будет упомянуть и о роли нарушений моторики в клинических проявлениях различных патологических состояний ЖКТ. Именно когда присоединяются моторные нарушения и появляются, как правило, симптомы заболеваний желудка (Gregersen H., Wilja O. H. et al., 2002).

Моторная функция желудка осуществляется благодаря его мышечным элементам, которые, как указывалось выше, представлены продольными, косыми и циркулярными слоями гладкомышечных волокон собственно мышечной оболочки желудка. Сокращение продольного и косо́го мышечных слоев приводит к перемещению содержимого кишки от середины просвета к стенке, обеспечивая перемешивание химуса с желудочным соком. Пропульсивные, перистальтические движения обеспечивают пассаж химуса к ДПК. Мышечный слой желудка неравномерен по толщине, достигая максимума в дистальном отделе. Напротив, проксимальный отдел желудка более тонок и растяжим (Lee K.J., Vos R., Janssens J., Tack J., 2004).

Моторная деятельность желудка разделяется на две фазы: фазу межпищеварительной моторики и постпрандиальную активность, начинающуюся с момента прохождения комка пищи через нижний пищеводный сфинктер. Межпищеварительная моторная активность обеспечивает освобождение полости желудка от остатков химуса, желудочного сока и слущенного эпителия. Данную функцию обеспечивают возникающие натошак в желудке периодические перистальтические сокращения, занимающие по времени интервал около 20 с и регулируемые гуморально мотилином (Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., 2008).

С функциональной точки зрения желудок может быть разделен на несколько областей: проксимальный отдел, включая кардию, дно (свод),

проксимальную часть тела желудка, и дистальный отдел, включающий дистальную часть тела желудка, антрум и привратник.

Каждая желудочная область обладает отличительными структурными и миоэнтеральными свойствами, которые обеспечивают определенную функциональную нагрузку. Скоординированные действия этих областей и ДПК обеспечивают пищеварение в полости желудка и своевременную эвакуацию химуса в тонкую кишку. Данный процесс регулируется по типу обратной связи между антральным отделом и телом желудка, антральным отделом, привратником и ДПК.

Желудочная моторная деятельность регулируется многоуровнево: от центрального контроля со стороны вегетативного аппарата ЦНС, автономной вегетативной регуляции за счет внутриорганной невральная сети (межмышечное и подслизистое сплетения), гормонов и пептидов, до собственного автоматизма миоцитов и клеток Кахаля (Богач П.Г., 1974; Ивашкин В.Т., 1981; Ивашкин В.Т. и др., 2009; Лебедев Н.Н., 1987; Коротько Г.Ф., 2001; Huizinga J.D., 2001; Owyang C., Hasler W.L., 2002; Wang X.-Y. et al., 2005; Won K.-J., Sanders K.M., Ward S.M., 2005). Обратная связь осуществляется через афферентные волокна, которые передают чувствительную (сенсорную) информацию от желудка в ЦНС.

Известно, что основная регулирующая активность связана с функцией межмышечного сплетения, подслизистое сплетение играет второстепенную роль, осуществляя координационные и рефлекторные взаимодействия. Межмышечное нервное сплетение связано, с одной стороны, с вагальной иннервацией (Zheng H., Berthoud H.R., 2000), а через дорсальное ядро блуждающего нерва — с корой головного мозга (Bagaev V., Aleksandrov V., 2006). Характерно, что клеточные тела нейронов, ответственные за проксимальные и дистальные отделы желудка, имеют разную локализацию в дорсальном ядре вагуса (Kobashi M. et al., 2002). При этом стимуляция низкопороговых быстропроводящих толстых волокон сопровождается активацией никотиновых (nACh) рецепторов в ганглиях, увеличивая желудочные сокращения, а возбуждение высокопороговых волокон, напротив, ингибирует моторную активность, опосредуя данный эффект через оксид азота и VIP (Murray J., Du C., Ledlow A. et al., 1991). Ингибирующее влияние на желудочную моторику оказывает и симпатическая иннервация.

Желудок имеет большое количество сенсорных структур, рецепторный аппарат которых отвечает на механические (растяжение), химические (HCl) и температурные раздражители активным сокращением (El Ouazzani T., Mei N., 1982). Существует по крайней мере два вида механорецепторов — интрамукулярные и интраганглионарные. Первые являются тонирующей структурой, вторые объединяют тонус с нейронной активностью, преобразуя ее в моторную деятельность (Wang F.B., Powley T.L., 2000). Афферентные волокна значительно превосходят численностью центробежные пути в волокнах как блуждающих нервов, так и симпатического ствола. Относящиеся к блуждающему нерву волокна заканчиваются в ядре солитарного тракта и области пострема. При этом нейроны ядра одиночного тракта связаны с дорсальным, двойным (*n. ambiguus*) и высшими центрами.

Сенсорная информация от желудка также передается к задним рогам спинного мозга через чревные нервы.

Автономная нервная система желудка содержит центростремительные нейроны, межнейроны, моторные нейроны и способна на автономную от центра регуляцию моторной активности органа. Возбуждающие сокращение циркулярной мускулатуры желудка нейроны содержат ацетилхолин и тахикинин, а ингибирующие — оксид азота (NO) и VIP (Reiche D., Michel K. et al., 2000).

Интерстициальные клетки Кахаля (ICC), ответственные за контроль над моторной активностью желудка, гистологически отличны от нейронов и гладких мышечных клеток и представляют клетки третьего типа. В свою очередь, различают четыре класса клеток данного типа: ICC–MY, обеспечивающие связь между собой и гладкомышечными клетками; ICC–IM, присутствующие в гладкомышечных слоях; ICC–SE, располагающиеся вдоль межмышечных перегородок, и ICC–SM, расположенные в подслизистой оболочке (Horiguchi K., Sanders K.M., Ward S.M., 2003; Mazet B., Raynier C., 2004). Клетки Кахаля также связаны с возбуждающими и ингибирующими нервными волокнами. В области свода желудка (дна) клетки Кахаля отличаются множественностью и биполярностью, тогда как в теле и антральном отделе имеют много отростков (Ibba Manneschi L., Pacini S. et al., 2004), уменьшаясь количественно от большой кривизны — к малой и в сторону антрального отдела (Song G., David G. et al., 2005). В свою очередь, первый класс клеток Кахаля (ICC–MY) значительно чаще встречается по большой кривизне (Hirst G.D., Beckett E.A. et al., 2002). Считается, что именно ICC–MY являются пейсмейкерами автономной моторной активности гладкой мускулатуры желудка (Rich A., Hanani M. et al., 2002), ассоциированной с активностью кальций-чувствительных хлорных каналов и инозитол-трифосфатом (Kito Y., Suzuki H., Edwards F.R., 2002; Vannucchi M.G., Zizzo M.G. et al., 2004).

Между нервами сплетений и клетками Кахаля существуют специализированные синаптические связи, влияющие на скорость распространения медленной волны (Beckett E.A., Takeda Y. et al., 2005). Причем данные связи отличаются в циркулярных и продольных мышечных слоях. Обнаружено, что желудочная перистальтика зависит от уменьшения градиента частоты медленной волны, распространяющейся от тела желудка до его антрального отдела, причем скорость распространения медленной волны зависит от проводимости в пределах ICC–MY и ICC–IM (Kim T.W., Koh S.D., Ordög T. et al., 2003; Hirst G.D., Garcia-Londono A.P., Edwards F.R., 2006).

Мышечная система желудка, ориентация мышечных слоев анатомически идеально устроены для механической обработки до дисперсного состояния химуса и его эвакуации в ДПК за счет активности продольных мышц тела и антрума, продолжающихся в мышечную систему ДПК. Циркулярный слой мышц расположен ниже продольного слоя, электрически изолированно, за счет связочного аппарата пилоруса от такового в ДПК. Косой слой мышц расположен глубже других и более отчетливо представлен по малой кривизне около кардии, продолжаясь в желудочно-пищеводный переход. Область пилорического сфинктера состоит главным образом из циркулярно распо-

женных мышечных волокон, заканчивающихся в соединительнотканной перегородке, электрически изолирующей привратник от луковицы ДПК (Torgersen J., 1942; Edin R., 1980).

Лейомиоциты желудка имеют традиционную веретенообразную форму и связаны между собой через мембранные структуры, известные как щелевидные соединения, или нексусы, обеспечивающие за счет низкого электрического сопротивления быструю передачу возбуждения (Gabella G., 1981). Миоциты, содержащие миофиламенты с тремя белками — миозином, актином и тропомиозином, спонтанно генерируют электрический потенциал действия, вызывающий их сократительную активность. Величина потенциала действия неодинакова в разных отделах желудка (Szurszewski J.H., 1981).

Общеизвестно, что мышечное сокращение, стимулированное нейрогуморально, начинается с роста в цитоплазме миоцита концентрации Ca^{2+} , поступающего к клетку через кальциевые каналы из окружающего межклеточного пространства (Коротько Г.Ф., 2007).

В основе моторной активности гладкомышечных образований желудка, как и мышечного аппарата других отделов ЖКТ, лежат взаимосвязанные циклические процессы возбуждения и сокращения, которые, в свою очередь, в основе имеют электрохимический, ионный механизм деполяризации мембран клеток гладких мышц, ведущий к их сокращению (Коротько Г.Ф., 2007). Гладкомышечные клетки выходят из состояния покоя либо спонтанно в результате спонтанной деполяризации их мембран, либо под воздействием раздражителей (химические, механические, термические и пр.). Спонтанная деполяризация — процесс периодический, который подчиняется и модулируется колебаниями биоэлектрического мембранного потенциала в зоне водителя ритма. От деятельности водителя ритма зависят поддержание тонуса гладкой мускулатуры, тонические процессы, т.е. постоянное напряжение гладких мышечных волокон, их предстартовая готовность, которая сохраняется длительное время. От величины тонического напряжения гладкой мускулатуры в целом и сфинктерного аппарата в частности зависит величина внутрипросветного давления в органе.

Кроме тонических явлений, в гладких мышечных элементах кишки возникают и так называемые фазовые процессы. В основе фазовых процессов, регистрируемых на практике, главным образом экстрацеллюлярно, лежит циклически возникающее возбуждение. При графической регистрации данного возбуждения выделяются два компонента — быстрый и медленный. При этом быстрый компонент аналогичен деполяризации клетки, а второй — реполяризации. На плато в медленном компоненте потенциала возникают собранные в группы высокочастотные отклонения потенциала действия, именуемые спайковыми (пиковыми), дополнительными потенциалами, отражающими процесс входа ионов кальция в клетку перед сокращением. Спайковые потенциалы регистрируют, как правило, на высшей точке волны реполяризации (медленного компонента). Медленный компонент являет собой так называемую базальную ритмическую активность, базальный ритм. Медленноволновая активность определяет частоту, скорость и направление перистальтических сокращений, возникающих вслед за медленной волной, но пусковым момен-

том сокращений являются пиковые дополнительные потенциалы, при этом в желудке быстрый компонент потенциала значительно выше по амплитуде медленной составляющей, чем в ДПК.

В регуляции моторно-эвакуаторной функции ЖКТ участвуют ниже представленные основные классы рецепторов, которые независимо от их характера и видов имеют три основных опосредующих механизма (рис. 2.17). Первый механизм — это ионные каналы. Взаимодействие стимулирующего агента (прокинетика) с тем или иным рецептором обеспечивает поток по этим каналам ионов, в частности ионов натрия и/или кальция, в гладкомышечные образования и повышение их активности. Вторым механизмом трансформации — клеточная аденилатциклаза. Взаимодействие агониста с соответствующими рецепторами, стимулирующими активность аденилатциклазы, приводит к накоплению в клетке цАМФ и в итоге — к целому каскаду процессов фосфорилирования различных белков. В частности, так действуют β -адренергические, δ -опиоидные и мускариновые рецепторы. Третий опосредующий механизм — мембранная фосфолипаза С. Взаимодействие с этим рецептором ведет к накоплению в клетке инозитолтрифосфата. Этим путем действуют холецистокининовые рецепторы. Независимо от механизмов трансформации конечным звеном регуляции является изменение концентрации кальция в цитоплазме гладкомышечной клетки. Под влиянием этих трансформирующих механизмов повышается концентрация кальция и соответственно увеличивается сократительная активность гладких мышц или, наоборот, концентрация кальция уменьшается и сократительная активность в известной степени редуцируется (Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., Маев И.В., 2007).

Основными классами рецепторов, участвующих в регуляции моторно-эвакуаторной функции ЖКТ, являются холинергические, адренергические, дофаминергические, серотониновые, мотилиновые и холецистокининовые.

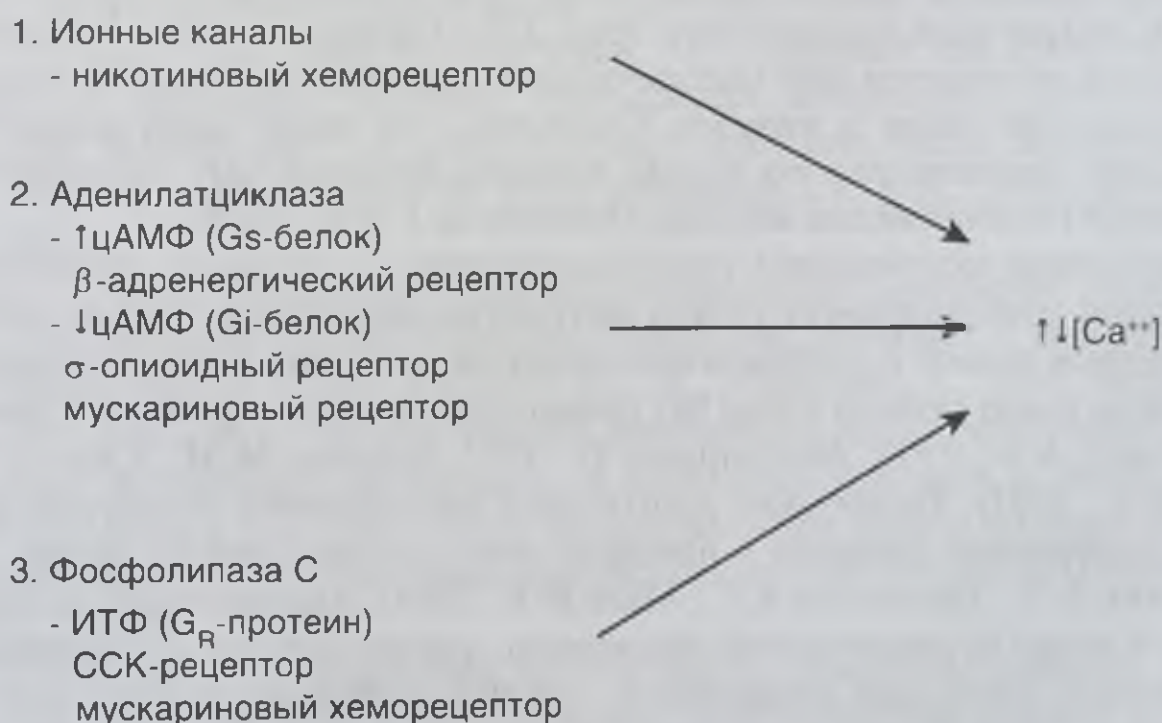


Рис. 2.17. Рецептор-сопряженные системы амплификации сигнала (по Ивашкину В.Т., Трухманову А.С., Маеву И.В., 2007)

2.2.2. Моторика проксимального отдела желудка, механизмы, регуляция

Проксимальный отдел желудка за счет осуществления своей мышечной активности обеспечивает несколько физиологических функций, включая приспособительные реакции к поступающей из пищевода пищи, ее размещению и депонированию. При этом осуществляется адаптация желудка к определенному объему поступающей пищи, регулирование внутрижелудочного давления и тонической пропульсии химуса в дистальные отделы желудка. Чтобы выполнять эти задачи, проксимальный отдел желудка обладает несколькими специализированными миогенными и невральными характеристиками, которые отличают его от других гастродуоденальных областей.

В первую очередь потенциал покоя мембран миоцитов области дна желудка в пределах 48 mV, что почти в два раза ниже такового в антральном отделе (71 mV) (Hunt J.N., 1983). При этом в базальную фазу область дна желудка находится в состоянии непрерывного частичного сокращения или тонуса, модулирующегося нейрогуморальным воздействием. При сократительной активности проксимальный отдел желудка обнаруживает два варианта описанной выше моторики: медленные, до 6 мин по продолжительности, сокращения (80% проксимальной желудочной моторной активности), поддерживающие базальное внутрижелудочное давление и фазные сокращения, продолжающиеся до 30 с (Lind J.F. et al., 1961; Jahnberg T. et al., 1977; Azpiroz F., Malagelada J.R., 1985). Именно указанная характеристика проксимальной моторики создает возможность адаптироваться, поддерживать адекватное внутрижелудочное давление в ответ на поступление большого объема пищи (Weisbrodt N.W., 1984; Azpiroz F., Malagelada J.R., 1985). Так, внутрижелудочное давление в течение 30 мин после еды падает с 12,9 до 9,8 мм рт.ст. и остается таковым, пока твердая пища не эвакуируется (Moragas M. et al., 1993; Ahluwalia N.K. et al., 1996). Данное явление неоднородно и носит название рецептивной релаксации и желудочной аккомодации (рис. 2.18) (Berger T., 1969). Рецептивная релаксация включается при глотательных движениях пищевода и возникает до поступления пищи в желудок. Считается, что медиатором рецептивной релаксации проксимального отдела желудка является VIP, выделяющийся из нервных окончаний дна желудка (Fahrenkrug J. et al., 1978).

Желудочная аккомодация (приспособление), адаптивная, рефлекторная релаксация проксимального отдела желудка развиваются в ответ на растяжение желудка пищей и возбуждение механорецепторов, ведет к увеличению его объема после приема пищи без повышения внутрижелудочного давления (Шептулин А.А., 1996; Abrahamsson H., 1973; Schuster M.M., Crowell M.D., Koch K.L., 2002). Назначение адаптивного расслабления — сохранить примерно постоянное давление в просвете органа независимо от объема пищи (Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., Маев И.В., 2007). Аккомодация, не требующая, в отличие от рецептивной релаксации, фарингеальной или пищеводной стимуляции, настолько эффективна, что 80% жидкости, которая поступает в желудок, сохраняется в проксимальном его отделе. Обнаружено также, что увеличение желудочного объема больше после употребления жидкой

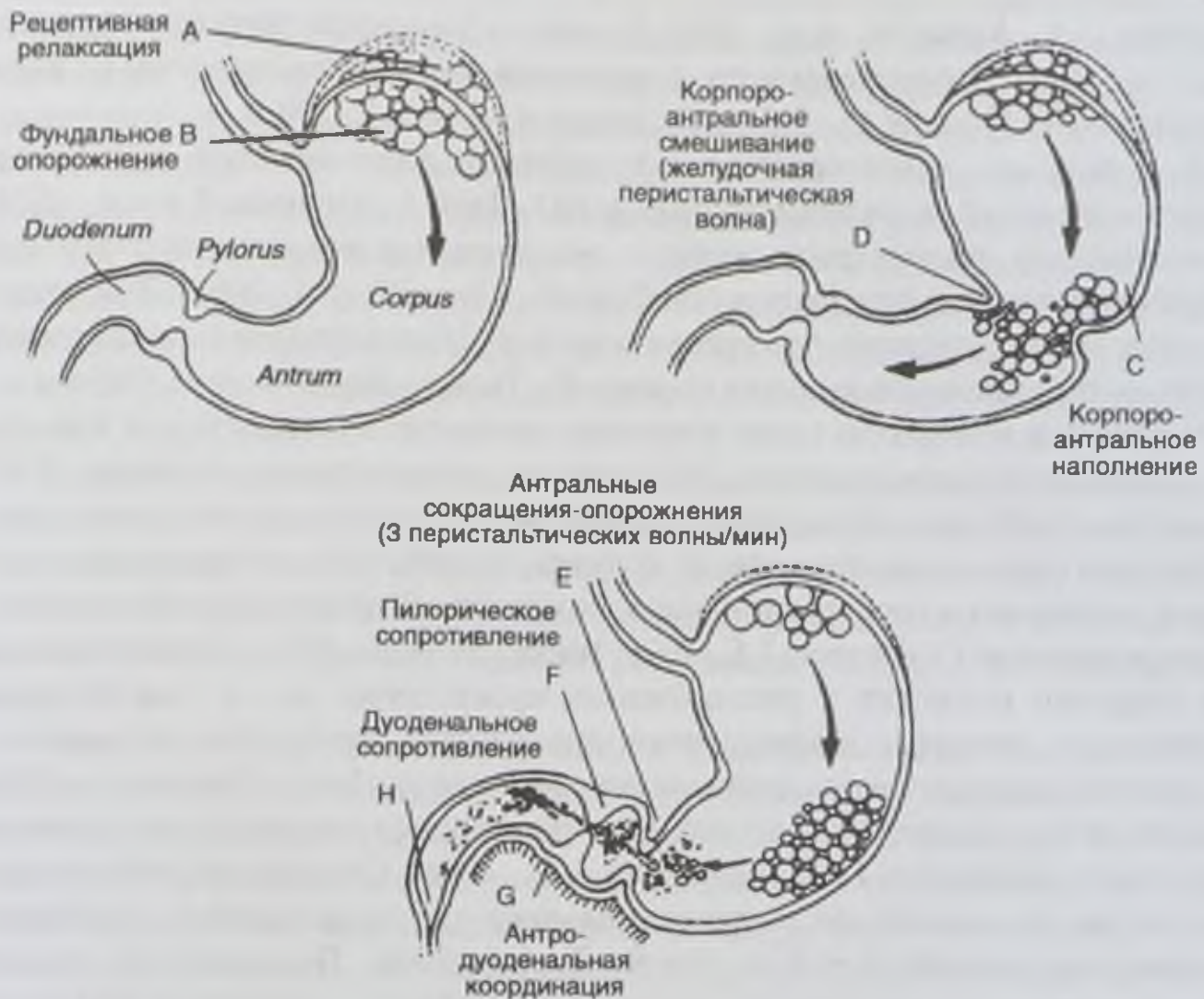


Рис. 2.18. Постпрандиальная моторная активность желудка (по Коротько Г.Ф., 2007)

еды, чем после приема изокалорийной смешанной пищи (De Schepper H., Camilleri M. et al., 2004). Рецептивная релаксация и аккомодация передаются ваго-вагусной рефлексорной дугой через активацию нейронов ядра одиночного тракта. Это объясняет тот факт, что стволовая или проксимальная желудочная ваготомия вызывает уменьшение желудочной растяжимости и заметно увеличивает внутрижелудочное давление после проглатывания пищи (Azpiroz F., Malagelada J.R., 1987; Malagelada J.R. et al., 1980; Barber W.D. et al., 1993).

Характерно, что низкопороговая вагусная активность вызывает увеличение тонуса дна желудка, высокопороговая, напротив, приводит к расслаблению проксимального его отдела (Andrews P.L. R., Scratcherd T., 1980; Azpiroz F., Malagelada J.R., 1987). Симпатическая иннервация также модулирует проксимальную желудочную активность. В базальных условиях и после вагус-ассоциированного усиления тонуса проксимального отдела желудка спланхнэктомия увеличивает нарастание внутрижелудочного давления (Fandriks L., Jonson C., 1989).

В последние годы появились исследования, свидетельствующие о том, что оксид азота приводит к расслаблению проксимальных отделов желудка, тогда как ингибиторы NO-синтазы увеличивают тонус фундального отдела органа на фоне блокады атропином или охлаждением блуждающего нерва

(Paterson C.A., Anvari M. et al., 2000). Точно так же ингибиторы фосфодиэстеразы-5 являются промотерами проксимальной релаксации, при этом не влияя на эффект NO (Sarnelli G., Sifrim D., Janssens J., Tack J., 2004).

В целом же аккомодационный рефлекс инициируется активацией невральных путей, ассоциированных с NO (Tack J., Demedts I. et al., 2002). В дальнейшем аккомодация желудка модулируется активацией 5-HT_{1B/D} (5-hydroxytryptamine) рецепторов (De Ponti F., Crema F. et al., 2003). Так, экспериментально обнаружено, что стимуляция 5-HT_{1F} рецепторов вызывает проксимальную релаксацию желудка (Janssen P., Tack J., Sifrim D. et al., 2004).

Некоторые медиаторы также изменяют моторную активность дна желудка. Так, холецистокинин, секретин, VIP, гастрин, стоматостатин, допамин, GRP, глюкагон, бомбезин и α^2 -адренергический агонист клонидин приводят к расслаблению проксимального отдела желудка, способствуя рецептивной релаксации, а мотилин и тиреотропин-высвобождающий гормон увеличивают фундальное давление (Valenzuela J.E., 1976; Walsh J.H. et al., 1981). Примечательно, что секретин приводит к расслаблению мускулатуры дна и тела желудка, активизируя вагусные афферентные проводящие пути, при раздражении рецепторов гастродуоденальной слизистой оболочки (Lu Y., Owyang C., 1995), а пентагастрин-вызванное расслабление подавляется кислотосупрессивными средствами (Schuurkes J.A., Meulemans A.L., 1994). Сенсорный нейротоксин капсаицин уменьшает тонус проксимального отдела желудка и ингибирует фазовые сокращения (Lee K.J., Vos R., Tack J., 2004). По-видимому, в механизмах релаксации принимает участие и важнейший мессенджер регуляции двигательной функции ЖКТ — допамин, который секретируется в отдельных участках стенки желудка, действует на специальные допаминовые рецепторы, расположенные здесь же, и оказывает угнетающее действие на моторику (Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., Маев И.В., 2007).

Расслабление проксимального отдела желудка, снижение тонуса или даже атония могут вызываться и с помощью неадренергических и нехолинергических висцеро-висцеральных рефлексов, в частности с луковицы ДПК, подвздошной или толстой кишки при ее растяжении содержащим, воздействию HCl, пищевого жира, глюкозы (De Ponti F., Azpiroz F., Malagelada J.R., 1987; Holzer H.H., Raybould H.E., 1992; McLaughlin J. T. et al., 1998). Исследования предполагают вовлечение NO-ассоциированного механизма, в частности для проксимальной релаксации желудка в ответ на наличие липидов пищи (Schuurkes J.A., Meulemans A.L., 1994). Известно также, что постпрандиально высвобождаемый холецистокинин ингибирует посредством невральных рефлексов проксимальный желудочный тонус при дуоденальной перфузии жиров или аминокислот, особенно L-триптофана (Raybould H.E., Tache Y., 1988).

Желудок богато снабжен сенсорными волокнами. Свободные нервные окончания в пределах желудочно-кишечной слизистой оболочки отвечают на механическое раздражение или химические стимулы, в частности на соляную кислоту (Leek V.F., 1977).

Так, фундальная релаксация в ответ на закисление ДПК опосредуется секретинным механизмом, задействующим афферентные пути блуждающе-

го нерва (Lu Y.X., Owyang C., 1999). Кроме того, дуоденальное закисление повышает чувствительность рецепторов к механической дистензии фундального отдела желудка в процессе аккомодации органа в ответ на прием пищи (Lee K.J., Vos R., Janssens J., Tack J., 2004). Рецептивная релаксация проксимального отдела желудка также индуцируется растяжением пищевода пищей, причем в данном механизме участвует NO, высвобождаемый в ядре солитарного тракта блуждающего нерва (Ferreira M., Sahibzada N. et al., 2005). Обнаружено также, что ингибирование тонуса проксимального отдела желудка и участие в его аккомодации вызывает и дистензия прямой кишки (Lei Y., Zhu H., Xing J., 2005).

С другой стороны, стимуляция проксимальных отделов желудка оказывает рефлекторное воздействие на весь пищеварительный тракт. В частности, проходящие расслабления нижнего пищеводного сфинктера могут вызываться дистензией проксимального отдела желудка, по-видимому, в ответ на активацию рецепторов, реагирующих на растяжение (Penagini R., Carmagnola S. et al., 2004).

Растяжение или механорецепторы в гладкомышечных стенках активизируются во время пассивного растяжения, во время активных сокращений или экспозиции горячей или холодной воды (El Ouazzani T., Mei N., 1981). Субпопуляция нейронов в солитарном ядре и дорсальном моторном ядре блуждающего нерва активизируется желудочной дистензией, из чего можно предположить, что блуждающий нерв несет афферентную информацию, следующую из активации желудочных механорецепторов (Barber W.D., Burks T.F., 1983). Внутренние афферентные нейроны, которые передают местную невральную рефлекторную активность, проецируются в пределах миоэнтеральных и подслизистых сплетений. Афферентные проводящие пути, которые передают распространяющиеся невральные рефлексы, могут быть ваго-вагальными, ваго-висцеральными или висцеро-висцеральными.

Значительную роль в модулировании висцеро-висцеральных взаимодействий играют миоэнтеральные нейроны, которые содержат многочисленные нейромедиаторы, включая ацетилхолин, норадреналин, серотонин, гистамин, субстанцию P, VIP, пептид гистидин, изолейцин и энкефалины (Билибин Д.П., Шевелев О.А., Ходорович Н.А. и др., 2002; 2003; Ohta T., Ito S., Ohga A., 1990; Del J., Gantz V., Gantz I., 1997), при этом возбуждающие нейроны, содержащие ацетилхолин или тахикинины (вещество P и нейрокинин A), располагаются в непосредственной близости от циркулярного мышечного слоя. Стимулирующая роль также определена для серотонина (Билибин Д.П., Шевелев О.А., Ходорович Н.А. и др., 2002; 2003; Gershon M.D., 1991).

2.2.3. Моторика дистального отдела желудка, механизмы, регуляция

Моторная деятельность дистальных отделов желудка отличается от таковой в проксимальном его сегменте. Она включает большие колебания мембранного потенциала и скорее фазную, чем тоническую, моторную активность. Эти миоэлектрические свойства обеспечивают основную функцию дисталь-

ного отдела желудка — перетираание, гомогенизирование пищевого субстрата и периодическую эвакуацию главным образом твердой пищи.

Как уже было сказано выше, дистальный отдел желудка характеризуется более выраженным отрицательным мембранным потенциалом миоцитов (-71 мВ), чем в проксимальных отделах (Hunt J.N., 1983). Наложенная на мембранный потенциал покоя ритмичная деполяризация, или желудочная медленная волна, которая состоит из начальной быстрой деполяризации, сопровождается более длительным потенциалом плато. Хотя мембранные колебания потенциала могут быть генерированы спонтанно из любого участка в дистальном отделе желудка, клетки большой кривизны в проксимальном отделе тела желудка показывают самую высокую частоту колебаний (3 цикла в минуту) и работают как доминирующий пейсмейкер, чтобы вывести остальную часть желудка на данную частоту. Клетки источника пейсмейкерной активности — интерстициальные клетки Кахаля (ICC MY). Потенциалы, произведенные из этого участка, увеличиваются циркулярно расположенными миоцитами.

Желудочные медленные волны распространяются дистально и циркулярно через его гладкомышечные слои. При этом проведение осуществляется намного быстрее в циркулярном, чем в продольном, направлении. В отличие от сердца, желудок не имеет никаких специализированных проводящих путей. Характерно, что распространение волны деполяризации быстрее идет по большой кривизне желудка, так что миоэлектрическая активность из малой и большой кривизны достигает привратника одновременно. Скорость распространения медленной волны — от 0,5 см/с в теле желудка до 4 см/с в дистальном отделе антрума.

При неактивном состоянии желудка медленная волна не имеет достаточной амплитуды, чтобы индуцировать существенное сокращение в дистальном его отделе, хотя начальная быстрая деполяризация медленной волны может индуцировать одиночное сокращение, потенциал плато остается более отрицательным, чем сократительный порог в отсутствие возбуждения.

Сократительные агонисты увеличивают продолжительность и амплитуду потенциала плато медленной волны и в некоторых случаях могут стимулировать краткие потенциалы действия (< 100 мс), интенсифицировать деполяризации, добавленные на потенциал плато (Morgan K.G., Szurszewski J.H., 1980). Указанные электрические события связаны с притоком кальция в гладкомышечные клетки желудка, обеспечивая необходимую деполяризацию, чтобы превысить сократительный порог (т.е. порог сокращения) (Sanders K.M., Publicover N.G., 1994).

Мускариновые агонисты и ингибиторы ацетилхолинэстеразы увеличивают частоту медленных волн, увеличивая производство инозитола трифосфата (Kim T.W., Koh S.D. et al., 2003). Этот эффект не замечен в мышцах мутантной линии лабораторных мышей с дефицитом в ICC-IM, указывая на важность данных клеток в регулировании распространения медленноволновой активности (Forrest A.S., Ordog T., Sanders K.M., 2006). Простагландин E2 обнаруживает положительный хронотропный эффект, стимулируя E-prostanoid-3 рецепторы (Kim T.W., Beckett E.A., Hanna R. et al., 2002).

Наоборот, средства, расслабляющие гладкую мускулатуру, уменьшают амплитуду потенциала плато или продолжительность либо предотвращают стимулирующие эффекты сократительных агонистов, хотя VIP ингибирует моторную деятельность без изменения морфологии медленной волны, предполагая вовлечение других механизмов. NO редуцирует амплитуду медленных волн, действуя гуанозинмонофосфат-зависимый механизм (Kim T., La J., Lee J., Yang I., 2003).

Таким образом, дистальный отдел желудка показывает фазные сокращения с максимальной частотой 3 цикла в минуту. Фазные антральные сокращения могут быть интенсивными, превышая 100 мм рт.ст. Фазная моторная активность мигрирует с распространяющейся медленной волной как кольцевое сокращение, увеличивающееся по амплитуде и скорости, по мере приближения к дистальному отделу антрума.

Дистальный отдел желудка демонстрирует характерные образцы фаз как тощакковой, так и стимулированной приемом пищи моторики. Мигрирующий моторный комплекс (ММК) — стереотипный образец моторики межпищеварительного периода. Исчезновение ММК при некоторых патологических состояниях может приводить к формированию безоаров, чаще фитобезоаров в желудке¹. После еды ММК сменяется на постпрандиальный тип моторики, направленный на механическую обработку пищи в желудке, до размеров частиц допустимого размера, эвакуируемых в ДПК (около 1,2 мм).

ММК состоит из трех фаз с общей продолжительностью от 84 до 112 мин (рис. 2.19). (Code C.F., Marlett J.A., 1975; Rees W.D. W., Malagelada J.R. et al., 1982). Стадия I является периодом покоя, представляя от 40 до 60% полной длины цикла. Сокращения высокой амплитуды во время данной фазы не наблюдаются — в пределах <9 мм рт.ст. в фазу медленной волны (Collard J.M., Romagnoli R., 2000).

Стадия II, включая от 20 до 30% длины цикла, характеризуется увеличенными, но нерегулярными сокращениями. Стадия III, по продолжительности от 5 до 10 мин, носит название периода интенсивных, ритмичных, обтурирующих просвет желудка сокращений, которые начинаются в его теле и распространяются беспрепятственно к привратнику. Частота сокращений во время III стадии ММК приближается к частоте медленных волн. Хотя некоторые эктопические комплексы стадии III начинаются в тонкой кишке, 71% их начинается в желудке. 18% берут начало в проксимальном отделе ДПК, а 11% — в дистальной ее части (Dooley C.P., Di Lorenzo C., Valenzuela J.E., 1992). При этом в проксимальном отделе тощей кишки возникает только 1% комплексов. Описывается также дополнительная IV стадия ММК, являющаяся кратким периодом переходной моторной активности от стадии III к стадии I. ММК-активность показывает существенные дневные вариации с меньшим количеством комплексов во время сна (0,25/ч), чем бодрствования (0,64/ч) (Wilson P., Perdakis G., Hinder R.A., 1994). Кроме того, продолжительность стадии I продлевается во время сна укорочением II стадии ММК.

¹ Безоар — инородное тело в желудке из неперевариваемых частиц пищи, чаще растительной.

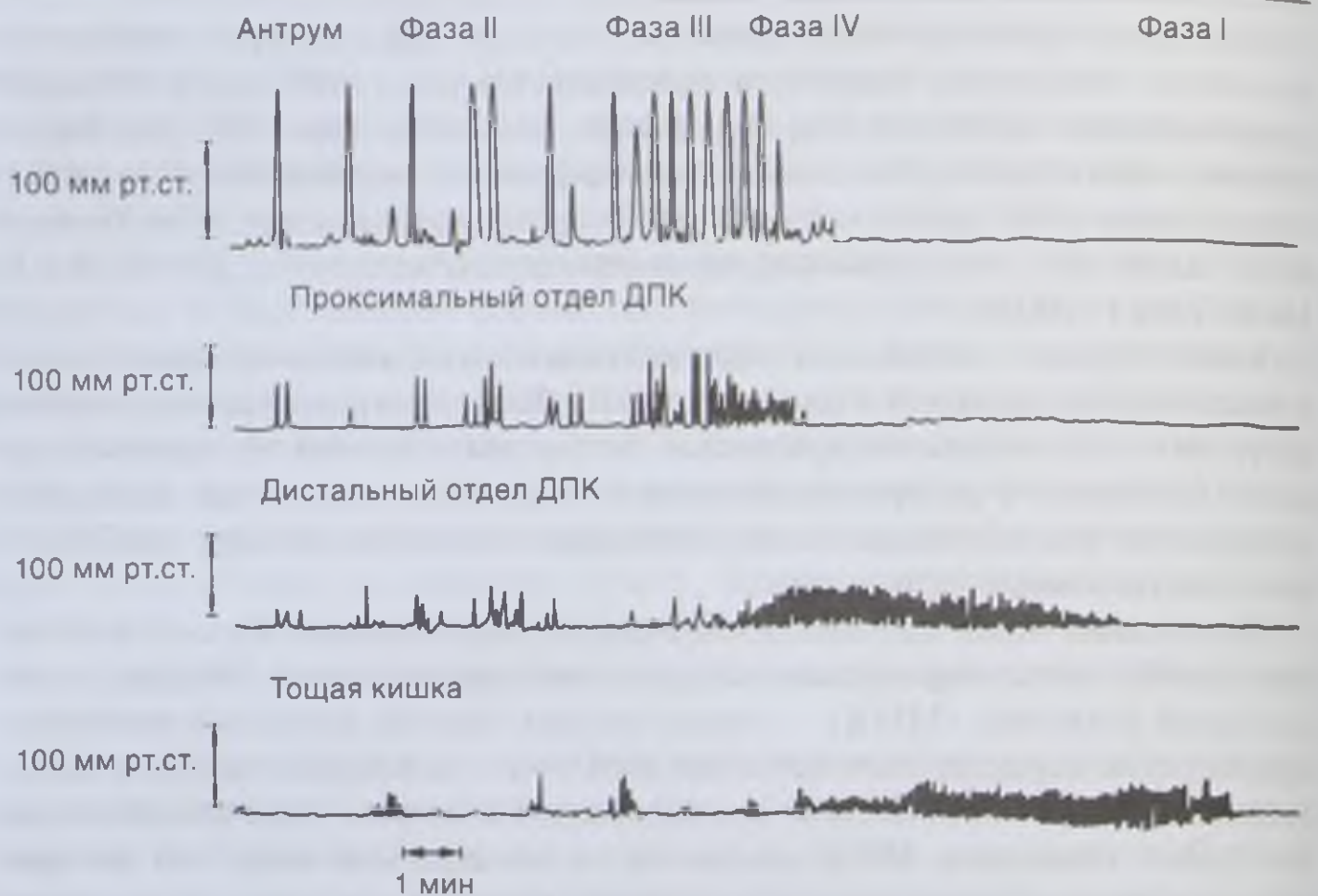


Рис. 2.19. Закономерная двигательная активность желудка и тонкой кишки в периоды между приемами пищи (мигрирующий моторный комплекс)

ММК устанавливается, как правило, сразу после рождения доношенного плода (Ittmann P.I., Amarnath R., Berseth C.L., 1992), и его активность не утрачивается с возрастом (Fich A., Camilleri M., Phillips S.F., 1989). Циклы ММК, особенно комплексы III стадии, более часты и коротки у женщин, чем у мужчин (Wilson P., Perdakis G., Hinder R.A., 1994).

Пропульсивные характеристики межпищеварительной желудочной моторики изменяются в зависимости от ММК-стадии. Сокращения III стадии — высокораспространяемые, в то время как моторная активность II стадии небольшая и связана с физиологическим ее смыслом — перемешиванием содержимого желудка в межпищеварительный период. Опорожнение желудка от инертной жидкости и эндогенных секретов более быстрое в течение III стадии по сравнению со стадиями I и II.

Нейрогормональное регулирование ММК сложно и не до конца раскрыто. Аутотрансплантация желудка с полной денервацией не прерывает возникновение спонтанной III стадии ММК в дистальном желудочном сегменте (Schindlbeck N.E. et al., 1989; Oberle R.L. et al., 1990). Однако показатели электрической регистрации демонстрируют увеличенную эфферентную импульсацию во время деятельности антральной стадии III, показывая вовлечение вагусных проводящих путей в пути регуляции. Одновременно экспериментально обнаружено, что блуждающий нерв может модулировать физиологическую желудочную тошачковую активность (Hall K.E., El-Sharkawy T.Y., Diamant N.E., 1982). В отличие от его эффектов на деятельность стадии III, двусторонняя ваготомия уменьшает или устраняет II желудочную стадию,

предполагая, что различные стадии ММК регулируются различными нейрогормональными путями. Вместе с тем обнаружено, что III фаза ММК сохраняется после ваго- и спланхнотомии, т.е. внешняя денервация не прерывает III фазу (Siadati M., Sarr M.G., 1998).

Большое количество исследований свидетельствуют о присутствии гормональных медиаторов активности III стадии ММК желудка. Так, инициирование антральной стадии III коррелирует с ростом уровня мотилина (Helmstaedter V., Kreppein W. et al., 1979; Kobayashi S. et al., 1980). Наиболее убедительное свидетельство, что мотилин является физиологическим посредником III стадии ММК желудка, идет из исследований, использующих антитела к мотилину, подавляющие циркулирующие концентрации мотилина. После введения антисыворотки мотилина собакам активность III стадии ММК прекращается в течение нескольких часов и заменяется нерегулярными сокращениями (Lee K.Y., Chang T.M., Chey W.Y., 1983). Важность мотилина как физиологического регулятора ММК подтверждена наблюдениями по резекции ДПК (и, возможно, большинства мотилин-секретирующей ткани) у собак, резко изменяющей межпищеварительную моторику (Malfertheiner P. et al., 1989). При этом мотилин действует частично через холинергические проводящие пути. Свидетельство тому — уменьшение его сократительных эффектов атропином, но внешняя денервация не прекращает эффекты мотилина (Siadati M., Sarr M.G., 1998).

Рецепторы мотилина, их обнаружено несколько подтипов, присутствуют как на гладкомышечных клетках антрального отдела желудка, так и на невральных структурах (Miller P., Roy A. et al., 2000), в том числе участвуя в осуществлении ваго-вагальных рефлексов (Guan Y., Tang M. et al., 2003).

Мотилин может также воздействовать на эндогенные серотонинергические регуляторные механизмы (Haga N. et al., 1996). Мотилиновые рецепторы обнаруживаются и на субпопуляции антральных миоэнтеральных нейронов, что демонстрирует их очевидную связь с указанными невральными структурами (Task J., 1995). Физиологический стимул для выделения мотилина неизвестен, однако тот факт, что мотилин высвобождается на фоне вагусной стимуляции, свидетельствует о наличии взаимосвязи с данным воздействием. Существуют также экспериментальные данные, указывающие на независимость вагального регулирования активности ММК от мотилина (Chung S.A., 1994). Введение внутридуоденально капсаицина прерывает выделение мотилина и возникновение антрального ММК, что свидетельствует об участии в данном механизме афферентной информации со стороны слизистой ДПК (Shibata C., Naito H., Ueno T. et al., 2002).

Кроме собственно мотилина, модулирующие роли в контроле активности ММК желудка играют и другие факторы, в том числе его действие может быть непрямым.

Так, большинство мотилин-иммунореактивных нейронов в межмышечном сплетении дают положительную реакцию на NO-синтазу, тогда как только немногие структуры дают положительную реакцию на холинацетилтрансферазу (Xu L., Depoortere I. et al., 2005). Ингибитор фосфодиэсте-

разы-5 угнетает антральную моторику, увеличивая действие эндогенных NO (Bortolotti M., Mari C., 2001). Однако мотилин также индуцирует высвобождение NO (Kuiken S.D., Tytgat G.N., Voeckxstaens G.E., 2002). В антральном отделе желудка собак ингибиторы NO-синтазы увеличивают сокращения, принимая во внимание, что NO-предшественники уменьшают моторную деятельность. Предполагается, что NO является физиологическим дистальным желудочным миорелаксантом (Ozaki H. et al., 1992). При этом внутривенное введение ингибитора NO-синтазы стимулирует ММК-подобную постпрандиальную моторику крыс. Однако не исключено и модулирующее действие NO (Rodriguez-Membrilla A. et al., 1995).

Есть также экспериментальное подтверждение участия серотониновых путей в регуляции мотилином моторики антрального отдела желудка (Haga N., Mizumoto A. et al., 1996).

Известно также, что антагонист опиоидных рецепторов налоксон продлевает длину цикла ММК от 103 до 219 мин и замедляет достижение плазменного пика мотилина, это говорит о том, что эндогенные опиаты могут регулировать высвобождение мотилина. Обнаружено также, что налоксон не предотвращает III стадию ММК желудка, вызываемую экзогенным введением мотилина, подтверждая, что последний не действует через опиатно-зависимые пути регуляции (Telford G.L. et al., 1989).

Агонист 5-HT₁ рецепторов суматриптан продлевает цикл ММК (Calvert E.L., Whorwell P.J., Houghton L.A., 2004). Антагонист H₂-рецепторов гистамина фамотидин вызывает сокращение длины цикла ММК, ингибитор лейкотриенов пранлукаст[®] вызывает пролонгацию периода ММК в эксперименте на собаках (Garcia M., Nakabayashi T. et al., 2004).

Одновременно с III фазой ММК желудка обнаруживается циркуляция и других регуляторных пептидов, в частности панкреатического полипептида. Однако введение экзогенного панкреатического полипептида не индуцирует преждевременные комплексы III стадии ММК. Не изменяет характеристики антрального ММК и панкреатическая резекция (Malferttheiner P. et al., 1989). Однако мотилин стимулирует высвобождение панкреатического полипептида, указывая на его возможное участие в регуляции моторики антрального отдела желудка (Mochiki E., Inui A. et al., 1997).

Серотонин циклически высвобождается в дуоденальный просвет синфазно с ММК, но поскольку внутридуоденальный серотонин не имеет зарегистрированных эффектов на гастродуоденальную моторную функцию, физиологическое значение этого явления сомнительно (Tanaka T., Mizumoto A. et al., 2004).

ССК, бомбезин, вещество P и некоторые опиаты увеличивают антральные сокращения, хотя физиологические роли этих пептидов не подтверждены (Shibata C., 1994). Напротив, секретин, соматостатин, глюкагон, GRP, TRH, нейротензин, кальцитонин, пептид YY, простагландин E₂, фенилэфрин — агонист α₁-адренорецепторов и клонидин — агонист α₂-адренорецепторов ингибируют антральную моторику (De Saedeleer V. et al., 1992; Vojo L. et al., 1994; Zai H. et al., 1996). Некоторые пептиды обнаруживают двойные эффекты. Так, агонист 5-HT₁ рецепторов м-хлорофенилбигуанид увеличивает антральную

подвижность в условиях голода, но уменьшает амплитуду постпрандиальных антральных сокращений (Nagakura Y. et al., 1997).

Секреторные пептиды, выделяющиеся в области ДПК, билиарной системы и тощей кишки, также могут влиять на активность ММК желудка, о чем свидетельствует циклическое выделение желчи в корреляции с фазами ММК желудка, ДПК и высвобождением мотилина (Nilsson B.I. et al., 1990; Mellander A., Mattsson A. et al., 1997). Дуоденальная перфузия желчными кислотами подавляет антральные сокращения, однако есть предположение, что эндогенная стимуляция желчеотделения не стимулирует появление III фазы ММК желудка (Read N.W., Houghton L.A. 1989). Обнаружено, что комплексы антральной III стадии ММК не появляются, когда дуоденальная рН меньше 7, независимо от присутствия циркулирующего мотилина (Woodtli W., Owyang C., 1995). Кроме того, дуоденальная перфузия СК устраняет возникновение III фазы ММК желудка, указывая на то, что дуоденальное защелачивание является предпосылкой для индукции ММК (Woodtli W., Owyang C., 1995). Точно так же желудочное закисление до рН 1,0 ингибирует спонтанную и мотилин-индуцированную III фазу ММК желудка через ваго-вагальный рефлекс (Yamamoto O. et al., 1994).

У пациентов с хронической недостаточностью поджелудочной железы обнаруживаются ММК-циклы более короткой продолжительности, что указывает на возможность взаимодействия антродуоденальной моторики с экзокринной функцией поджелудочной железы (Vu M.K., Vecht J., Eddes E.H. et al., 2000).

Постпрандиальная моторика желудка возникает через 5–10 мин после проглатывания первых порций пищи и сохраняется до тех пор, пока пища полностью не эвакуируется из желудка. Постпрандиальная моторика желудка характеризуется неустойчивыми фазовыми сокращениями нерегулярной амплитуды, подобными таковым во II фазу ММК. Как и во II фазу, электрические показатели регистрируют, что приблизительно одна половина циклов медленных волн связана с мышечными сокращениями желудка. Флюороскопические исследования постпрандиальной активности показывают, что антральные мышечные сокращения продвигают содержимое желудка в двух направлениях, как дистально, так и в противоположную сторону, в проксимальный отдел, тщательно перемешивая и перетирая пищу. Ультразвуковые исследования обнаруживают выраженную изменчивость формы дистального отдела желудка в постпрандиальную фазу (Schulze-Delrieu K., Herman R.J. et al., 1998). Характерно, что прием пищи сопровождается антральным расслаблением, подобно аккомодации проксимального отдела желудка (Lee K.J., Vos R., Janssens J., Tack J., 2004).

Активность постпрандиальной моторики желудка связана с составом принятой пищи, а также ее плотностью и гомогенностью, так как чем более гомогенное содержимое желудка, тем меньше интенсивность антральных сокращений. Кроме того, продолжительность постпрандиальной моторики прямо пропорциональна калоражу принятой пищи, содержанию жиров. Быстрее всего эвакуируется пища, богатая углеводами. Причем жирная пища долго задерживается в желудке, независимо от принятого объема. Вместе

с тем индукция постпрандиальной моторики возникает и при мнимом кормлении. Имитация приема пищи вызывает усиление антральной моторики и задерживает начало последующей, III антральной фазы. Есть данные, что данный вид перестройки моторики связан с действием холецистокинина, так как блокируется локсиглумидом, антагонистом ССК (Katschinski M., 1992). Физические факторы, плотность содержимого также влияют на постпрандиальную моторику, усиливая ее, а вязкость снижает, но продлевает продолжительность постпрандиальной фазы. Характерно, что полное парентеральное питание продлевает длину цикла ММК в антральном отделе желудка (Kaji T., Takamatsu H., Kajiya H., 2002; Ekelund M. et al., 2005).

Дистензия проксимального отдела желудка при приеме пищи вызывает нерегулярные фазовые сокращения, подобно кишечным, указывая на возможное участие желудочных механорецепторов, и осуществляется посредством вагусных фунд-антральных путей (Bull J.S., Grundy D., Scratcherd T., 1987; Rao S.S., Vemuri S. et al., 2002; Rao S.S., Kumar A. et al., 2005). Обнаружено также, что раздражение жидкостью области глотки ингибирует антральные сокращения через ингибирование нейрональных связей в дорзотормотном ядре блуждающего нерва (DMNV) (Kobashi M., Mizutani M., Matsuo R., 2000). Дуоденальная и ректальная дистензия также рефлекторно уменьшает антральную моторную активность (Qian L., Orr W.C., Chen J.D., 2002). Моторика дистальных отделов желудка подчинена тормозящему влиянию с ДПК, принципу обратной связи. Дуоденальное растяжение ингибирует антральную моторную активность через рефлекс, который может быть частично блокирован ваготомией и/или спланхнэктомией (De Ponti F., Azpiroz F., Malagelada J.R., 1987).

Обнаружено и экспериментально подтверждено, что основным механизмом взаимосвязей является афферентация со слизистой оболочки органов (Schwartz G.J., Moran T.H., 1998). Передача информации о том или ином виде пищевого компонента идет, в том числе, по афферентным путям блуждающих нервов, что подтверждается исследованиями с сенсорным нейротоксином капсаицином и его влиянием на постпрандиальную моторную активность (Raybould H.E., 1991; Rodriguez-Membrilla A., Vergara P., 1997).

Постпрандиальная желудочная моторика находится под многокомпонентным нейрогуморальным контролем, хотя не все медиаторы и их эффекты точно установлены. Причем наличие внешней иннервации необязательно, что доказано экспериментально на денервированном желудке (Siadati M.R., Murr M.M. et al., 1997). Вместе с тем, как и при ММК, внешняя иннервация модулирует стимулированную пищей моторику желудка. Двусторонняя ваготомия увеличивает порог для индукции постпрандиальной моторики и сокращает его продолжительность.

Нейрорегуляторный контроль играет важную роль в физиологической регуляции дистальной желудочной моторной деятельности. Эфферентное вагусное возбуждение атропин-чувствительных низкопороговых волокон вызывает антральные мышечные сокращения, указывая на активацию холинергических регуляторных путей. Напротив, возбуждение высокопороговых волокон уменьшает антральную моторную деятельность, действуя, вероятно,

через выделение VIP, ингибирующего данную активность (Holle G.E. et al., 1995; Dickens E.J., Edwards F.R., Hirst G.D., 2000).

Введение физиологических доз гастрин, подобно тем уровням, какие наблюдаются после приема пищи, увеличивает амплитуду и частоту антральных мышечных сокращений при одновременном увеличении частоты и количества медленных волн, которые достигают порога сокращения. Однако эти эффекты развиваются с некоторой временной отсрочкой и достаточно коротки, чтобы выдвигать гастрин на ведущую роль в индукции постпрандиальной моторики.

Как и с моторикой проксимального отдела желудка, моторная активность дистального его сегмента подвергается обратной рефлекторной модуляции со стороны дистальных областей ЖКТ. Эти рефлексы играют важную роль в регуляции желудочной эвакуации через возбуждение или тормозящие эффекты на антральный отдел органа. Кроме того, механическое растяжение фундального отдела желудка вызывает антральные сокращения через вагальные холинергические проводящие пути — вагусный фундо-антральный рефлекс. Этот рефлекс может обеспечивать физиологическую роль во время постпрандиального периода для стимуляции перемешивания и перистальтики, когда проксимальный отдел желудка растянут проглоченной пищей и релаксирован. Во время натошачевого периода растяжение проксимального отдела желудка прерывает циркуляцию ММК, что свидетельствует о возможности активации фундо-антрального рефлекса, регулирующего индукцию постпрандиальной моторики (Lee J. et al., 1995). Наоборот, циркулярная срединная миотомия желудка ведет к увеличенным антральным сокращениям после приема пищи, что, по-видимому, свидетельствует о том, что внутренняя иннервация между дном и антрумом передает тоническое ингибирование на дистальный отдел желудка с его проксимальных отделов (Holle G.E., Steinbach E., Forth W., 1994).

Интрадуоденальная перфузия жиров, белков или СК уменьшает спонтанные антральные сокращения. При этом данные эффекты уменьшаются, но не исчезают после двусторонней ваготомии. Кроме того, интрадуоденальная перфузия жирами уменьшает моторную активность в денервированном желудке, указывая на важную роль гормональной регуляции. Способность антагониста холецистокинина (Л364,718) полностью изменить подавляющие эффекты интрадуоденального пищевого воздействия на желудочную моторику у крыс говорит, что ССК может быть медиатором активности энтероантрального рефлекса у этого вида животных через действие на ССК-А рецепторы (Raybould H.E., 1991).

Подавляющие эффекты различных классов нутриентов зависят от их химической природы. Перфузаты белка или аминокислот, содержащие L-триптофан, являются наиболее мощными ингибиторами антральной моторики (Thomas J.E., 1957), при этом длинноцепочечные триглицериды являются более эффективными ингибиторами дистальных желудочных сокращений, чем липиды короткой или средней длины (Melone J., Mei N., 1991).

2.2.4. Моторика привратника, механизмы, регуляция

Пилорический отдел желудка обеспечивает физиологическую роль своеобразного сита, регулирующего качество механически обработанной в желудке пищи, контролируя во время пищеварения допустимый размер частиц химуса, эвакуируемого в ДПК. Для выполнения этой непростой задачи привратник обладает уникальными невральными и гладкомышечными характеристиками, которые отличают его от окружающих желудочных структур (Schuster M.M., Crowell M.D., Koch K.L., 2002). Привратник обладает тонической и фазной моторной деятельностью во многих разновидностях, притом что основной моторной активностью является именно фазная.

В качестве сита в привратниковом канале работают утолщенные слои гладких мышц, соединительнотканые элементы и складки слизистой оболочки, создающие как бы физиологическую стриктуру на выходе из желудка, пропускающую в постпрандиальный период частицы химуса строго определенного размера, даже без выраженной мышечной активности (Schulze-Delgrieu K. et al., 1983, 1984). Выполнению данной функции способствует и особое гистологическое строение мышц и нервного аппарата привратникового канала, отличное от строения антрального отдела желудка (Daniel E.E. et al., 1989). По-видимому, особую роль в работе привратника играют клетки Кахаля, связанные с миоцитами и выполняющие функцию пейсмекеров данной зоны (Allescher H.D. et al., 1988; Daniel E.E. et al., 1989; Wang X.Y., Lammers W.J. et al., 2005). При этом из-за толстой соединительнотканной преграды на выходе из желудка распространения самых медленных антропилорических волн на двенадцатиперстную кишку не наблюдается. Вместе с тем в эксперименте на кошках некоторые потенциалы действия преодолевали пилорическую область, что, по-видимому, дает основание предполагать возможность существования данного пути для обеспечения антродуоденальной координации (Lammers W.J., Slack J.R., Stephen B. et al., 2000).

В привратниковой зоне также регистрируется значительно большее количество нервных элементов автономной нервной системы, сенсорных элементов вагуса и нейромедиатор-выделяющих клеток, чем в соседних областях желудка и ДПК (Carobi C., Candio F. 1990). В области привратника обнаруживается большая плотность нейронов, содержащих VIP, вещество P, энкефалины, нейропептид Y и галанин по сравнению с антральным отделом и двенадцатиперстной кишкой (Wattchow D.A. et al., 1987).

Во время III фазы ММК пилорический канал, как правило, открыт (зияет) для эвакуации содержимого желудка в межпищеварительный период (клиренс желудка), при этом дуодено-гастральный рефлюкс возможен в основном в I фазу ММК, во II и III фазы отмечается в основном (80% моторной активности) антеградное направление движения содержимого желудка (Savoie G., Savoie-Collet C. et al., 2003).

Ультразвуковое исследование показывает, что транспилорический поток пищевых масс происходит с формированием общей антропилородуоденальной полости, или камеры (Pallotta N., Cicala M. et al., 1998). Эпизоды дуодено-гастрального рефлюкса, ретропульсии, появляются перед закрытием

привратника, во время которого происходит перемешивание дуоденального и антрального содержимого (Pallotta N., Cicala M. et al., 1998).

После приема пищи пилорический отдел желудка, работая, как правило, синхронно с пищеварительной антральной моторикой желудка, переходит в режим длительных перекрытий просвета и кратковременных открытий канала (дважды в минуту), во время которых пища эвакуируется из желудка в ДПК (Dent J., 1990). На синхронность их работы могут влиять определенные продукты, например молоко, вызывая изолированные пилорические сокращения с ингибированием антральной постпрандиальной моторики (Houghton L.A. et al., 1990). Соотношение моторной деятельности привратника, антрального отдела и ДПК таково, что сокращение антрального отдела вызывает расслабление привратника, а сокращение ДПК — его закрытие.

Ультрасонографические и кинерадиографические исследования демонстрируют полное пилорическое закрытие в постпрандиальный период. В сегрегации пищевых частиц по размеру, кроме привратника, участвуют и другие отделы дистальной части желудка, что подтверждают операции по изолированному удалению пилоруса (Hinder R., San-Garde S.A., 1983).

Подобно моторике проксимального и дистального отделов желудка, моторная активность привратника подчинена модуляции со стороны тонкой кишки. Дуоденальная перфузия жиров, аминокислот, гипертонического раствора декстрозы (глюкозы *), поваренной соли, или СК, вызывает замедление транспилорического потока, а подвздошная перфузия триглицеридами вызывает изолированные пилорические сокращения. (Fone D.R. et al., 1990; Tougas G. et al., 1992). Наиболее мощные пилорические сокращения вызывают жирные кислоты с длинной цепью (Feltrin K.L., Little T.J. et al., 2004; Little T.J., Feltrin K.L. et al., 2005), вместе с тем дуоденальные липиды в меньшей степени стимулируют мускулатуру привратника (Feinle C., O'Donovan D., Doran S. et al., 2003), а также возможна адаптация и снижение сократительной активности при избыточном и длительно-монотонном поступлении жиров с пищей (Boyd K.A., O'Donovan D.G., Doran S. et al., 2003). Обнаружено также, что илеальные триглицериды вызывают более сильные сокращения привратника (Cuche G., Malbert C.H., 1999), тогда как короткоцепочечные жирные кислоты в илеальном отделе вызывают менее выраженные сокращения сфинктера.

Объединенная кинематографическая и манометрическая регистрация демонстрируют, что пилорический сфинктер закрыт в 98,5% времени, когда пилорический тонус превышает 4 мм рт.ст. (Tougas G. et al., 1992). Присутствие изолированных пилорических фазных сокращений связано с торможением желудочной эвакуации жидкостей (Treacy P.J., Jamieson G.G., Dent J., 1990; Fone D.R., 1990).

В эксперименте на собаках показано, что в самом конце постпрандиального периода возникает длительный период раскрытия привратника, синхронизированного с распространяющимися антральными сокращениями (Ueno T., Uemura K. et al., 2005).

Рефлекторная стимуляция моторики привратникового сфинктера сложна и зависит от соответствующих стимулов. Изолированным пилорическим

сокращениям, вызванным интрадуоденальной перфузией СК, противодействуют атропин и ганглиоблокатор гексаметоний⁹, но сокращения не блокируются ваготомией, указывая на посредничество невагусных холинергических путей регуляции (Allescher H.D. et al., 1989). Точно так же ответ на интрадуоденальную перфузию 25% декстрозой (глюкозой⁴) блокирован атропином (Fone D.R. et al., 1989). Способность местноанестезирующего средства ксилокаина предотвращать вызванные кислотой пилорические сокращения является свидетельством роли хеморецепторов слизистой оболочки в инициации энтеропилорической рефлекторной активности. Антагонист 5-НТ₃-рецепторов закоприд⁹ уменьшает моторный ответ привратника на интрадуоденальную перфузию СК, указывая, что серотонинергические нервы играют роль в инициации энтеропилорического рефлекса (Tougas G., Allescher H.D., 1991). Хотя атропин уменьшает пилорический ответ на интрадуоденальные липиды, было подтверждено, что гормональные медиаторы типа холецистокинина также играют роль в модуляции пилорического моторного ответа. Однако другие исследования говорят, что холецистокинин играет ограниченную роль в энтеропилорической рефлекторной активности при физиологических условиях (Hasler W., Bowling B., Owyang C., 1989). Опиоиды блокируют пилорические сокращения, вызванные перфузией интрадуоденальных аминокислот. Неспособность налоксона блокировать вызванную липидами пилорическую сократимость — свидетельство дифференцированного регулирования пилорической моторики различными классами нутриентов.

Привратник подчинен нейрогормональному контролю, отличному от ДПК и дистального отдела желудка. Электрическая стимуляция вагуса вызывает пилорические сокращения на низких частотах и увеличивает транспилорический поток нутриентов на высоких частотах, предполагая, что существуют и возбуждающее, и тормозящее вагусные воздействия (Malbert C.H., Mathis C., Laplace J.P., 1995). Стимулированные вагусом пилорические сокращения блокируются налоксоном, указывая передачу опиоидными проводящими путями, что коррелирует с наличием большого количества энкефалин-содержащих волокон в гладкой мышце привратникового канала и в пилорических ветвях блуждающего нерва (Edin R., Lundberg J. et al., 1980; Schulze-Delrieu K., Ehrlein H.J., Blum A.L., 1984). Электростимуляция висцеральных нервов вызывает пилорическое сокращение. Пилорическая моторная деятельность также подвержена влиянию восходящих и нисходящих невральных проводящих путей. Электростимуляция дуоденального мышечного массива вызывает пилорические сокращения, принимая во внимание, что деполяризация мышечного слоя антрального отдела приводит к расслаблению привратника (Tougas G., Allescher H.D., Dent J., Daniel E.E., 1991). Использование ингибитора NO-синтетазы блокирует торможение пилорической моторики, вызванной вагусной или антральной деполяризацией, предполагая, что NO является заключительным медиатором пилорического расслабления (Allescher H.D. et al., 1992, 1994; Ueno T., Uemura K. et al., 2005). Введение доноров NO уменьшает пилорический ответ на интрадуоденальную перфузию липидов, подтверждая способность NO-эргических

медиаторов уменьшать пилорическую моторную активность (Sun W.M., Doran S. et al., 1986). Наряду с NO-ассоциированным механизмом угнетения пилорической активности существует не менее мощный пуриергический механизм подавления его моторной активности (Ishiguchi T., Takahashi T. et al., 2000).

Несколько средств имеют мощные эффекты на пилорическую моторную активность. Так, VIP, пептид гистидин-изолейцин, галанин, простагландин E₁ и серотонин расслабляют привратник, а холецистокинин, секретин, гистамин и GLP-1 (глюкагоноподобный пептид) вызывают пилорические сокращения, в том числе в постпрандиальный период (Hausken T. et al., 1991; Yoshioka M., Ikeda T. et al., 1990; Lopez Y., Fioramonti J., Bueno L. 1991; Holle G.E., Hahn D., Forth W., 1992; Holle G.E., Hahn D., Forth W., 1992; Adelson D.W., Million M. et al., 2004; Schirra J., Nicolaus M., Roggel R. et al., 2006).

2.2.5. Эвакуаторная функция желудка, механизмы и регуляция

Эвакуация желудочного содержимого в двенадцатиперстную кишку является сложным моторным актом, скоординированным с работой дистального отдела желудка и ДПК, действующим по типу обратной связи. В первую очередь желудочное опорожнение зависит от нутритивных и физических свойств принятой пищи (Ehrlein H.J., Schemann M., 1990). В желудке в разной последовательности эвакуируются жидкости, консистентная пища и жиры. Причем жидкость уходит раньше, как бы просачиваясь через плотное желудочное содержимое, а жиры эвакуируются последними. Разная скорость и последовательность эвакуации связаны с тем, что для обработки указанных компонентов пищи в желудке задействуются разные механизмы, требующие соответствующего времени.

2.2.5.1. Эвакуация жидкости

Характерно, что период полувыведения из желудка воды составляет от 8 до 18 мин. Желудочное опорожнение от жидкостей, содержащих питательные вещества, осуществляется по экспоненциальной зависимости, состоящей из начальной быстрой стадии опорожнения длительностью от 5 до 30 мин и последующей более медленной стадии (до 120 мин), в течение которой питательное вещество эвакуируется с постоянной скоростью. Чем жидкая пища гуще, концентрированнее и калорийнее, тем она эвакуируется медленнее (Гройсман С.Д., 1974; McHugh P. R., Moran T.H., 1979; Calbet J.A., MacLean D.A., 1997). Более медленно жидкость эвакуируется у женщин, а калорийная — у пожилых людей (Caballero-Plasencia A.M. et al., 1999; Nakae Y., Onouchi H. et al., 1999).

Пищеварительные продукты углеводного и белкового гидролиза являются главными регуляторами эвакуации содержимого желудка в ДПК (Gulsrud P.O. et al., 1980). Углеводы и большинство аминокислот модулируют эвакуацию в ДПК действием на ее осморцепторы, при этом осмолярность жидкого химуса является независимым фактором в регулировании его эвакуации из желудка. При этом существует и иной, избирательный меха-

низм, подтвержденный тем, что белки, содержащие L-триптофан, активнее замедляют эвакуирование жидкой пищи, нежели изотонические растворы, его не содержащие. Указанное явление, по-видимому, связано с наличием специфических L-триптофановых рецепторов в ДПК. Механизм, при помощи которого тормозится эвакуация жидкостей, содержащих питательные вещества, по сравнению с «голодными» жидкостями, до конца не изучен, но есть данные, что он регулируется не без участия VIP. Так, эффекты богатой белком пищи блокируются антителами к данному пептиду (Forster E.R., Green T., Dockray G.J., 1991).

Жиры оказывают тормозное действие более выраженное, чем белки (Shi G., Leray V. et al., 1997). Говоря об эффекте торможения желудочной эвакуации находящимися в тонкой кишке жирами, уточним, что тормозным эффектом обладают жирные кислоты, а не триглицериды. Последнее подтверждается тем, что замедления эвакуации не происходит при наличии в пище триглицеридов у пациентов с панкреатической недостаточностью (Кнох М.Т., Mallinson C.N., 1971). При этом среднецепочечные жирные кислоты более активны в тормозящем эффекте, чем таковые с более длинной или короткой цепью. Определенную роль в контроле процесса эвакуации оказывают и желчные кислоты.

Прочие, некалорические, физико-химические факторы также модулируют опорожнение от жидкостей из полости желудка. Причем большие объемы слабой кислоты могут быть более мощными ингибиторами эвакуации жидкости, чем небольшое количество сильной кислоты типа HCl. Механизм подавляющих эффектов кислоты на опорожнение жидкости полностью не изучен. Известно, что выделяющийся на кислотную экспозицию секретин тормозит моторику, но скорость рефлекторного торможения опорожнения желудка более выражена при нейрогенной стимуляции кислотообразования и существует только при неповрежденных нервных связях между желудком и ДПК (Forster E.R., Green T., Dockray G.J., 1991).

Опорожнение от гипертонических жидкостей протекает более медленно, чем при эвакуации изотонических составов, и это наиболее вероятно происходит через вагусные афферентные нервные пути, связанные с осморецепторами. Вместе с тем обнаруживается зависимость скорости эвакуации и от наличия неповрежденных нервных связей с целиакальным ганглием (Forster E.R., Green T., Dockray G.J., 1991).

Увеличение вязкости содержимого желудка замедляет скорость желудочного опорожнения без непосредственного влияния на моторную активность желудка (Ehrlein H.J., Prove J., 1982; Xu X., Brining D., Rafiq A. et al., 2005). При этом гравитационные силы оказывают минимальное влияние на скорость опорожнения желудка от растворов, содержащих углеводы или кислоты. Однако эвакуация солевого раствора осуществляется немного быстрее у человека в вертикальном положении. Поддержание вертикального положения после проглатывания жидкости вызывает более длинные волны антродуоденальной моторики и изолированные пилорические сокращения, чем положение исследуемого лежа, замедляющее эвакуацию солевых или питательных растворов (Ehrlein H.J., Prove J., 1995; Spiegel T.A. et al., 2000).

Исследования свидетельствуют, что на параметры желудочной эвакуации оказывает влияние состав крови после всасывания нутриентов. Так, исследованиями у здоровых людей обнаружено, что опорожнение желудка от жидкости замедляется на 38% после введения парентерального питания (Bursztein-De Myttenaere S. et al., 1994). Причем если половина аминокислотного состава применяемой смеси представлена аминокислотами с разветвленной цепью, то по сравнению с полноценным вариантом питания задержка опорожнения меньше, это указывает на то, что различные парентеральные питательные вещества оказывают различное влияние на скорость эвакуации содержимого желудка. Точно так же у пациентов, получающих в качестве парентерального питания жировые эмульсии, обнаруживается задержка желудочного опорожнения (Masclée A.A. et al., 1996).

Желудочная эвакуация жидкостей традиционно характеризовалась как процесс, находящийся под контролем тонической моторной активности проксимального отдела желудка. Вместе с тем сегодня имеются данные, что и другие области также участвуют в эвакуации содержимого в зависимости от свойств проглатываемой пищи. Так, экспериментально установлено, что в денервированном желудке наблюдается нарушение рецептивной релаксации и аккомодации желудка, наряду с ускоренной эвакуацией солевого раствора. Подобная ситуация развивается и после проведения оперативных вмешательств с хирургической резекцией дна желудка или фундопластикой по поводу ГЭРБ (Maddern G.J., Jamieson G.G., 1985).

В целом рецептивная релаксация — важный модулятор жидкостного опорожнения. Жидкие продукты, введенные в эксперименте в желудок через фистулу, покидают желудок быстрее, чем идентичные проглоченные растворы (Hunt J.N., 1956). Было высказано предположение, что в желудке существует создаваемый его дном градиент давления от свода до ДПК, который служит как сила, направленная на освобождение желудка от поступающей в его полость жидкости. Вместе с тем то, что при сохраненной тонической активности дна желудка у больных диабетом имеется нарушение эвакуации жидкости из его полости, свидетельствует о наличии других механизмов желудочной эвакуации жидкостей, помимо функции дна органа. Интересен факт отсутствия значимого градиента давления между проксимальным отделом желудка и двенадцатиперстной кишкой (Gue M. et al., 1988). Вместе с тем когда давление в проксимальном его отделе поддерживается на уровне ниже такового в ДПК, эвакуация жидкости имеет место и может регулироваться интрадуоденальной перфузией питательных веществ или растворами кислот (Miller J. et al., 1981). Эти результаты предполагают, что в механизме, поддерживающем эвакуацию жидкости в последнем случае, играют роль другие области. Так, есть мнение, что дистальный отдел желудка, эвакуируя жидкость, работает наподобие насоса (Azpiroz F., Malagelada J.R., 1986; Schwizer W. et al., 1996). Казалось бы, антральные сокращения не требуются для опорожнения желудка от низкокалорийных жидкостей (Hausken T., Mundt M., Samsom M., 2002), но при этом присутствие антральной моторной деятельности коррелирует с эвакуацией жидкости в двенадцатиперстную кишку (Houghton L.A. et al., 1988). Кроме того, когда антральные сокращения вызываются вагусной электростимуляци-

ей, опорожнение желудка от жидкости ускоряется. В исследовании на свиньях обнаружено, что опорожнение желудка от жидкостей, не содержащих питательные вещества, происходит в сочетании с обтурирующими желудочными сокращениями, распространяющимися на антральный и пилорический отделы, таким образом, производя дискретные поточные пульсации в двенадцатиперстную кишку (Anvari M. et al., 1995).

Наличие антральных сокращений большей амплитуды и частоты, возникающих на фоне опорожнения желудка от питательных растворов с низкой калорийностью (10% декстроза), в сравнении с эвакуацией более концентрированных растворов (25% декстроза) предполагает, что скорость эвакуации в дистальных отделах желудка зависит от состава эвакуируемой жидкости (Fraser R. et al., 1994). Если проксимальный отдел желудка удален хирургическим путем, то координирующие антропилорические волны производят жидкие поточные пульсации, которые сохраняют нормальную скорость опорожнения желудка от жидкости (Malbert C.H., Mathis C., 1994). Вместе с тем если резецирован антрум, то начальная стадия опорожнения желудка от жидкости ускорена, это предполагает, что дистальный отдел желудка оказывает ингибирующую роль во время первых нескольких минут после проглатывания жидкости. Кроме того, диаметр просвета антрального отдела становится меньше после проглатывания жидкости, содержащей питательные вещества, нежели чем после проглатывания воды, указывая на то, что питательная жидкость дольше удерживается желудком, чем просто вода (Keinke O., Schemann M., Ehrlein H.J., 1984).

Привратник, вероятно, играет основную роль в опорожнении желудка от некоторых жидкостей. Ранние исследования не документировали какой-либо эффект на скорость опорожнения от жидкости после размещения стентов в просвет привратника (Stemper T.J., Cooke A.R., 1976; Dooley C.P., Reznick J.V., Valenzuela J.E., 1984). Вместе с тем другие авторы описывают ситуацию, когда установление стентов привратника ускоряет начальную быструю стадию жидкостного опорожнения желудка без воздействия последующей медленно-линейной стадии (Hinder R.A., Bremner C.G., 1978; Schulze-Delrieu K. et al., 1986). Это коррелирует с сообщениями, что пилоропластика или пилорическая миотомия увеличивает самую раннюю стадию выхода жидкости из желудка и подчеркивает факт того, что пилоропластика увеличивает скорость опорожнения желудка от жидкости после высокой селективной ваготомии (Aeberhard P., Walther M., 1978). Пилоропластика также устраняет сопротивление транспилорическому потоку, вызванному СК или липидами.

Если связь между ДПК и пилорусом оперативно нарушена, то жидкие питательные вещества не вызывают изолированные пилорические сокращения, задерживающие эвакуацию, и опорожнение идет в ускоренном темпе, предполагая важную роль обратной связи в регуляции доставки жидкости в двенадцатиперстную кишку (Treacy P.J. et al., 1992).

Дуоденальная моторная деятельность также регулирует жидкостное опорожнение. Отсутствие дуоденальной моторной деятельности связано с ускоренным опорожнением, принимая во внимание, что присутствие непрерыв-

ной дуоденальной сократительной активности коррелирует с замедленным желудочным опорожнением от жидкости. Увеличенное опорожнение желудка от жидкости также наблюдается после циркулярной миотомии дуоденальной стенки (Bortolotti M. et al., 1981).

2.2.5.2. Эвакуация консистентной пищи

Исследования подтверждают, что опорожнение от консистентной (твердой) пищи из желудка продолжается в более медленном темпе, чем опорожнение от воды и жидкостей, содержащих питательные вещества (рис. 2.20). Исследование физиологии стадии опорожнения желудка от твердой пищи показало существенные различия его моторики от таковой при эвакуации жидкостей.

Время транзита во время желудочной фазы пищеварения твердых пищевых продуктов от дна желудка к ДПК в два раза больше, чем жидкости (Maddern G.J., Jamieson G.G., 1985). Процесс переваривания твердой пищи, рассматриваемый через моторно-эвакуаторную активность желудка, проходит в несколько фаз, стадий. Так, в первую стадию, длительностью около часа, опорожнение желудка практически не происходит, твердая пища задерживается (Weiner K. et al., 1981; Siegel J.A. et al., 1989). Во время указанной задержки эвакуации твердой пищи кинеофлюороскопические исследования показывают наличие активного перемешивания содержимого желудка с явлениями ретропульсий. В результате данных моторных действий твердая пища подвергается тщательному измельчению, гомогенизации (Mayer E.A. et al., 1984). Вслед за стадией задержки следует фаза опорожнения желудка в ДПК, протекающая по линейной характеристике (Siegel J.A. et al., 1989). Эта стадия продолжается от одного до нескольких часов, пока желудок практически не освободится от содержимого, причем скорость опорожнения не зависит от объема, остающегося в желудке (Mayer E.A. et al., 1984).

Существует несколько теорий, объясняющих разницу во времени эвакуации жидкости и консистентной пищи. Первая теория пытается объяснить задержку твердых частиц пищи за счет их большей массы тела, вызывающей механическое осаждение, селективную седиментацию твердых частиц. В этой модели жидкие компоненты пищи удаляются через привратник скоординированной желудочной пропульсивной активностью; пищевые продукты в виде частичек на основании их большей инерции и массы осаждаются из-за эффекта силы тяжести (King P.M. et al., 1984). По другой теории, основанной на текучести вязких жидкостей, считается, что причиной задержки твердых частиц является то, что указанные частицы двигаются в периферии потока содержимого с меньшей скоростью, чем центральные потоки, содержащие более жидкую пищу, обгоняющие периферию в достижении ДПК. Большие частицы твердой пищи продвигаются медленно по периферии потока и не достигают дистального антрума до окончания пилорического открытия, что вызывает ретропульсию больших частиц, с дальнейшим их измельчением и смещением к центру потока (Wood J.D., 1990).

Флюороскопические исследования продемонстрировали, что большие частицы проглоченной пищи сохраняются в дне (фундусе) желудка,

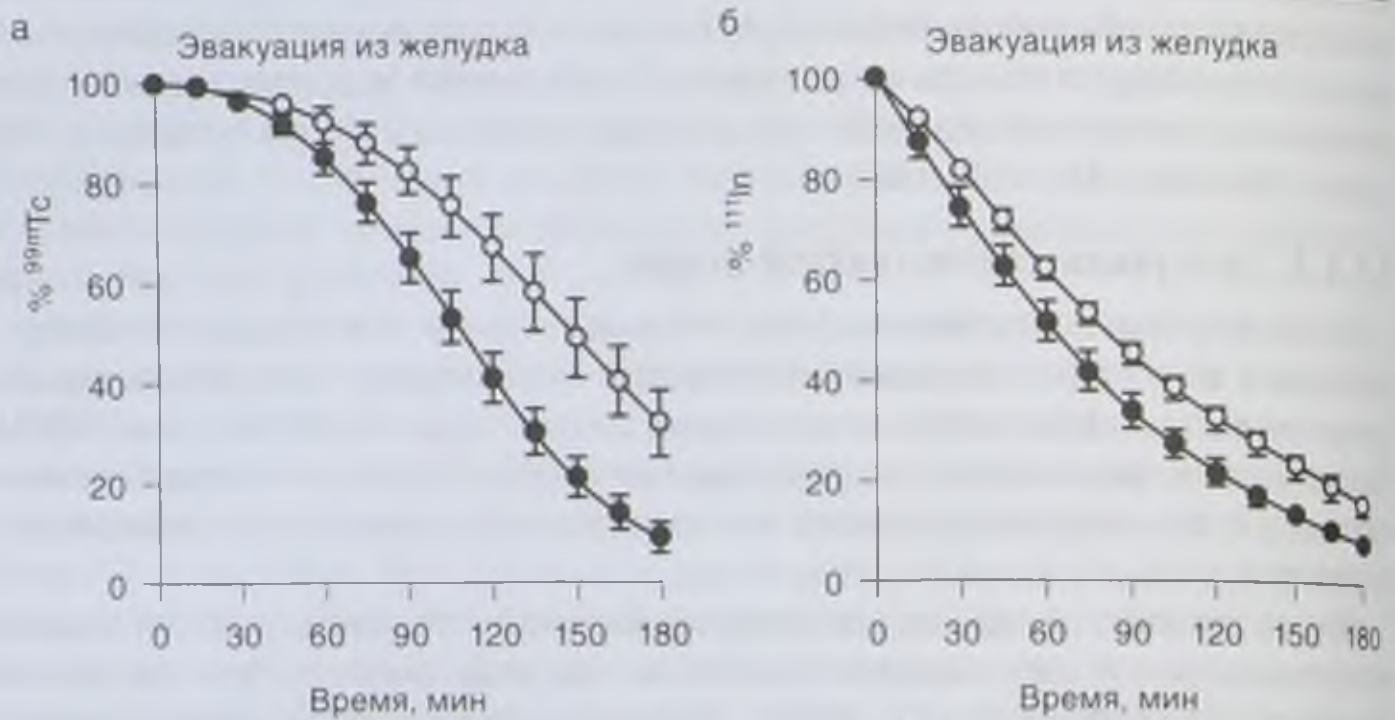


Рис. 2.20. Динамика опорожнения желудка от компонентной (а) и жидкой пищи (б) после введения плацебо (белые кружочки на графике) и антагониста холецистокинина локсеглумида (черные кружочки на графике) (по Borovicka J., Kreiss C., Asal K. et al., 1996)

в то время как мелкие фрагменты смешаны в антруме (Barker M.C. J., Cobden I., Axon A.T. R., 1979).

Твердые продукты обладают различными физическими и химическими свойствами, которые влияют на скорость их транзита по желудку к ДПК. В первую очередь это размер частиц пищи. Так, большие по размеру одинакового состава компоненты пищи двигаются медленнее, что доказано с помощью радиоизотопного исследования (Urbain J.L. et al., 1989). При этом более равномерно по размеру распределенные суспензии имеют относительно короткую стадию задержки в желудке. У людей и собак твердая пища поступает в двенадцатиперстную кишку в виде хорошо дисперсированной суспензии с частицами меньше чем 1 мм в диаметре (Mayer E.A. et al., 1984). Характерно, что если пища хорошо измельчена (до употребления и/или при тщательном пережевывании), со средним размером частиц меньше чем 0,25 мм, начальная стадия задержки практически отсутствует (Weiner K. et al., 1981). Некоторые физические характеристики проглоченной пищи могут изменять указанную особенность моторики желудка при приеме твердой пищи, задерживая большие частицы или позволяя им эвакуироваться. Так, если вязкость пищи большая, то способность желудка сепарировать ее практически утрачивается и достаточно большие частицы могут быть быстро эвакуированы в ДПК (Amidon G.L., 1985).

Скорость эвакуации твердой пищи медленнее у женщин в предклимактерии, вне зависимости от цикла, а также положительно коррелирует с индексом массы тела (Knight L.C. et al., 1997; Brogna A. et al., 1998).

Как и в случае с жидкостями, калорический характер твердой пищи определяет скорость ее эвакуации (Calbet A.L., MacLean D. A., 1997; Tougas G., Baker E.Y., Abell T.L. et al., 2000). Добавление жиров или углеводов типа глюкозы, фруктозы или ксилозы к твердой пище задерживает ее опорожнение.

по-видимому, влияя на начальную стадию (Shafer R. B. et al., 1985; Kaplan J. M. et al., 1997; Boirie Y., Dangin M. et al., 1997; Modlin I. M., Sachs., 1998; Verhagen M. A. M. T., Samsom M., Smout A. J. P. M., 1998; Misu N. et al., 2004). Напротив, если пища низкокалорийная (салат) добавляется к твердой пище, увеличивая ее объем, но не ее пищевую ценность, то опорожнение желудка даже ускоряется (Moore J. G. et al., 1981, 1983). Изменяет скорость эвакуации твердой пищи и жидкость, принимаемая с твердой пищей одновременно (Tanaka T. et al., 1999). При этом, безусловно, жидкостная пища эвакуируется более быстро, чем твердая пища.

Интересен феномен влияния газированной жидкости на моторику желудка. Прием газированных напитков вызывает большее растяжение желудка, подобно таковому при употреблении твердой пищи. При этом проксимальные отделы органа сохраняют большую пропорцию твердой пищи, тормозя ее эвакуацию. По-видимому, растяжение газом желудка может изменять внутрижелудочное распределение твердой пищи и жидкости и скорости их эвакуации в сторону замедления (Kelly K. A., 1980).

Желудочная эвакуация твердой пищи обеспечивается синхронной работой привратника и дистального отдела желудка. При этом каждая область сохраняет независимую моторную активность, обеспеченную соответствующими регуляторными механизмами.

Примечательно, что у людей, подвергшихся ваготомии и пилоропластике по поводу ЯБ, не обнаруживается увеличения размеров пищевых частиц, эвакуированных в ДПК. Точно так же пилорическая резекция в эксперименте на собаках не изменяет размер частиц, указывая на то, что привратник в целом мало влияет на механизм сепарирования твердой пищи (Meyer J. H. et al., 1979).

Вместе с тем скорость опорожнения от твердой пищи зависит от величины антральной моторной деятельности (Houghton L. A. et al., 1988). Клинически и экспериментально доказано, что у лиц, подвергнутых ваготомии и антрэктомии, количество эвакуируемых твердых частиц пищи размером более 1 мм в диаметре увеличивается на 30%, а стадия задержки опорожнения от твердой пищи практически исчезает. Характерно, что при данной операции создаются условия для развития нутритивной мальабсорбции, что подтверждается радиоизотопным маркированием частиц пищевого жира и его абсорбцией в тонкой кишке после данного оперативного вмешательства.

Роли проксимального отдела желудка и тонкой кишки в динамике опорожнения желудка от твердой пищи менее исследованы. Обнаружено, что жиры твердой пищи замедляют опорожнение желудка от последней и после антрэктомии, что указывает на сохранение регулирующей обратной связи между желудком и тонкой кишкой, сохраняющейся в отсутствие дистального отдела желудка (Kroop H. S. et al., 1979).

Характерно, что некоторые твердые продукты, например жиры, могут изменять свои свойства при поступлении в желудок, что влияет на их скорость эвакуации. Жиры после употребления нагреваются в желудке до температуры тела и преобразуются в жидкую фазу. Несмотря на это, жидкие жиры опорожняются более медленно, чем водные жидкости, но жиры, употребленные

в виде эмульсии, быстро разделяются на водную стадию, которая эвакуируется быстрее, чем липидная, которая задерживается (Friedman M.I., Ramirez I., Tordoff M.G., 1996; Meyer J.H. et al., 1999). Физиологический смысл данного явления, в совокупности с тем, что было сказано выше, по-видимому, в том, чтобы создать требующуюся продолжительность экспозиции для желудочной липазы, необходимую для своевременной эмульгации и абсорбции жира (Boulby P., Moore R. et al., 1999). Косвенно это подтверждает и то, что, торможение липолиза с помощью орлистата приводит к ускорению желудочной эвакуации липидов (Meyer J.H. et al., 1996; Bogovicka J. et al., 2000). В целом же данный процесс достаточно пластичен (Castiglione K.E., Read N.W., French S.J., 2002).

Что же касается эвакуации трудноперевариваемых остатков пищи, последние покидают желудок после окончания постпрандиальной моторики в III стадию ММК с тем отличием от моторики пищевого периода, что в эту фазу привратник открыт и возможна эвакуация непереваренных крупных частиц пищи и пр. (Rhie J.K. et al., 1998; Stotzer P.O., Abrahamsson H., 2000). У женщин данный процесс протекает медленнее (Sadik R. et al., 2003). Скорость эвакуации медленнее у более плотных и крупных частиц (Meyer V., Beglinger C. et al., 1989; Sirois P.J., Amidon G.L., Meyer J.H. et al., 1990).

2.2.5.3. Регуляция моторно-эвакуаторной функции желудка

Наряду с регулирующим действием на моторную активность желудка самой пищи, ее физическими и химическими характеристиками, имеется обширная модуляция желудочного опорожнения внешними влияниями. Как уже указывалось, большое влияние на скорость эвакуации влияет, по типу обратной связи, поступление кислого и богатого жирами и белками пищевого содержимого в полость ДПК. Это самый главный регулятор эвакуаторной функции желудка. Причем данный механизм саморегуляции находится под внешним контролем со стороны внешней и автономной нервной системы, гормонов и нейромедиаторов, модулирующих весь процесс моторно-эвакуаторной функции желудка, а вместе с секреторной функцией — и всего пищеварительного процесса в желудке (Павлов И.П., 1952).

В ДПК находятся рецепторы, реагирующие на снижение рН среды, включающие ингибирование не только желудочной секреции, но и желудочного опорожнения. Экспериментально доказано также, что дуоденальная перфузия аминокислотами практически прерывает эвакуацию твердой пищи. значительно меньше влияя на транзит жидкости (Landers V.R. et al., 1990; Lin H.C. et al., 1990). Многие агенты замедляют желудочное опорожнение через их эффекты на кишечные осморорецепторы. Механизм подавляющего эффекта гиперосмолярных растворов на желудочное опорожнение связан с вовлечением моторики ДПК, повышая ее тонус и увеличивая дуоденальное сопротивление кишечному транзиту (Lin H.C. et al., 1993).

Степень ингибирования желудочной эвакуации с помощью кишечной обратной связи зависит от протяженности кишки, подвергнутой стимулу. Определено, что осморорецепторы, реагирующие на гипертонический солевой раствор, вызывая торможение желудочной эвакуации, расположены только

в ДПК. Напротив, кислые растворы, жиры и глюкоза обнаруживают подавляющий эффект при воздействии на большие по протяженности участки тонкой кишки. Однако максимальное торможение желудочного опорожнения наблюдается при экспозиции проксимальных 150 см тонкой кишки СК, глюкозы или олеиновой кислоты^р (Сердюков А.С., 1899; Коротько Г.Ф. и др., 1995; 2003; Lin H.C. et al., 1990).

Роль капсаицин-чувствительных афферентных нервов в передаваемом энтерогастральном регулировании обратной связи желудочной эвакуации зависит от характера кишечного стимулянта. Кишечная перфузия капсаицином устраняет торможение желудочного опорожнения, вызванного кишечной экспозицией СК, но уменьшает торможение, вызванное глюкозой или липидами (Zittel T.T. et al., 1994). Точно так же влияние капсаицина на блуждающие нервы уменьшает вызванное липидами ингибирование желудочного опорожнения (Holzer H.H. et al., 1994). Подобный эффект возникает и при хирургическом циркулярном отделении ДПК от дистального отдела желудка, подтверждая важность внешней и внутренней иннервации желудка и ДПК в регуляции их моторно-эвакуаторной функции.

Кроме проксимальных отделов тонкой кишки, на активность желудочной моторики влияют процессы, протекающие во многих отдаленных от желудка областях, таких как подвздошная или даже прямая кишка (Lin H.C. et al., 1992; Coremans G. et al., 2004). Вовлечение опиатных проводящих путей в функционирование данных рефлексов было предположено в результате исследований эффективности блокады налоксоном подвздошного тормоза моторики желудка после жировой перфузии (Dreznik Z. et al., 1991).

Насколько важно для обеспечения нормальной моторно-эвакуаторной функции желудка сохранение внешней иннервации, говорит факт резкого ускорения транспорта жидкости в ДПК на фоне стволовой или проксимальной ваготомии (Lavigne M.E. et al., 1979; Gondim F.A. et al., 2001), особенно в сочетании с пилоропластикой и в вертикальном положении больного (Blat S. et al., 2001). Данный феномен указывает на то, что физиологическая функция блуждающего нерва — минимизировать гравитационные эффекты на желудочную моторику. Напротив, стволовая ваготомия замедляет полное опорожнение перевариваемой и трудноперевариваемой твердой пищи и может вести к формированию фитобезоаров, хотя самая ранняя стадия опорожнения от твердой пищи может быть ускорена. При этом проксимальная ваготомия сопровождается меньшим тормозящим эффектом (Blat S. et al., 2001). В то же время двигательная активность может определяться самостоятельным функционированием межмышечного нервного сплетения, даже без участия вагусной регуляции (Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., Маев И.В., 2007).

При этом денервация межмышечного сплетения бензалкония хлоридом приводит к нарушению желудочной эвакуации жидкости (Sobriera L.F., Zucoloto S. et al., 2002).

Внутренняя иннервация дистального отдела желудка также регулирует желудочное опорожнение от жидкостей. Если антрум рассечен, затем повторно анастомозирован на 2 см проксимальнее привратника, наблюдается сокращение объемов пропульсий транспилорического потока и желудочное

опорожнение замедляется (Anvari M. et al., 1995). Рассечение не изменяет торможения желудочной эвакуации, стимулированной дуоденальной перфузией декстрозы (глюкозы^а), и при этом не затрагивает дуоденальное торможение антральных сокращений или стимуляции пилорической моторной деятельности, указывая, что желудочные внутренние проводящие пути не вовлечены в активность энтерогастрального рефлекса. Наличие ингибирующего влияния на желудочную моторику хиломикрон лимфы, отводившейся от кишечника после орошения липидами просвета кишки, при их введении интраартериально показано в эксперименте на крысах и подтверждает наличие альтернативного обратному невральному пути торможения желудочной эвакуации (Glatzle J., Kalogeris T.J., Zittel T.T. et al., 2002). По-видимому, здесь участвует вызванная хиломикронами активизация рецепторов ССК₁ на относящихся к блуждающему нерву афферентных путях и приводящая в конечном итоге к рефлекторному ингибированию желудочной моторики (Glatzle J., Wang Y. et al., 2003). В этом механизме может быть посредником апополипротеин А-IV, пептид, выделяемый энтероцитами в ответ на всасывание триглицеридов, также задерживающий желудочное опорожнение (Glatzle J., Darcel N. et al., 2004).

Некоторые гормоны и нейромедиаторы изменяют параметры желудочной эвакуации, однако физиологические роли большинства этих веществ до конца не изучены. Так, у людей доноры NO замедляют желудочное опорожнение, а ингибиторы NO-синтазы обнаруживают ускоряющие свойства (Konturek J.W., Fischer H. et al., 1999; Tanaka T., Mizumoto A., Itoh Z., 2005), предполагая регулирование моторики внутренними нитроэргическими проводящими путями, а также через интенсивность кровотока (Поленов С.А., 1999; Plourde V. et al., 1994; Orihata M., Sarna S.K., 1996). Вместе с тем у свиней и грызунов ингибиторы NO-синтазы задерживают желудочную эвакуацию, модулируя моторную функцию проксимального отдела желудка и увеличивая пилорические и дуоденальные сокращения (Lefebvre R.A., Dick J.M. et al., 2005). Ингибиторы 5-фосфодиэстеразы, влияя на внутрижелудочное распределение содержимого и снижая желудочную эвакуацию, потенцируют эффекты NO (De Rosalmeida M.C. et al., 2003; Cho S.H., Park H., Kim J.H. et al., 2006).

Опиаты различных подклассов также оказывают модулирующее влияние на желудочную эвакуацию через налоксон-чувствительные и налоксон-нечувствительные проводящие пути (Touzseau P.L., Shea-Donohue T., 1990). Замедление опорожнения, вызванное меперидином^в, полностью изменяется антагонистом α -адренорецепторов фентоламином^в, предполагая передачу влияния по адренергическим путям (Petring O.U., 1989).

Модуляция опорожнения серотонинергическим путем, вероятно, зависит от подтипа рецепторов, которые активизированы. Антагонисты 5-НТ₂-рецепторов замедляют желудочное опорожнение, предполагая, что 5-НТ₂-проводящие пути оказывают возбуждающее действие по отношению к желудку, например на дуоденальную перфузию декстрозой (глюкозой^а) (Raybould H.E. et al., 2003), в то время как 5-НТ₁-агонист суматриптан замедляет желудочную эвакуацию жидкости, указывая на данную подавляющую моторику роль для 5-НТ₁-рецепторов (Stacher G. et al., 1990; Coulie B., Tack J.,

Maes V. et al., 1997). Снижает эвакуацию и блокада рецепторов гастрин-рилизинг пептида (GRP) (Degen L.P. et al., 2001), а эндогенный гистамин стимулирует ее (Ueki S. et al., 1999).

Антитела к CGRP предотвращают ингибирование желудочного опорожнения перфузией полости ДПК СК или гипертоническим раствором соли, указывая, что CGRP вовлечен в энтерогастральную рефлекторную активность (Forster E.R., Dockray G.J., 1991).

Гастрин и секретин замедляют эвакуацию твердой пищи и жидкостей (Jin H.O., Lee K.Y., Chang T.M. et al., 1994), в то время как SS замедляет опорожнение желудка от смешанной пищи.

Баклофен ускоряет эвакуацию консистентной пищи, но задерживает эвакуацию жидкостей, что отражает различные эффекты В-рецепторов γ -аминомасляной кислоты в разных регионах желудка на его эвакуацию (Symonds E., Butler R., Omari T., 2003). GLP-1 увеличивает постпрандиальный объем желудка и пролонгирует процесс желудочного опорожнения (Delgado-Aros S. et al., 2002). GLP-2 также ингибирует желудочную эвакуацию, но менее выражено (Nagell C.F. et al., 2004).

Другие средства, задерживающие желудочное опорожнение, включают нейротензин, пептид YY, энтероглюкагон, оксинтомодулин, простагландин E₁ и E₂, нейромедин В, амилин, глюкагон-подобный пептид I, EGF и IL-1b и агонисты каннабиноидных рецепторов (Okano H. et al., 1991; Coimbra C.R., Plourde V., 1996; Young A.A., Gedulin B.R., Rink T.J., 1996; Shinohara H. et al., 1996; Varga G. et al., 1995).

Физиологические дозы ССК тормозят опорожнение желудка (White W.O. et al., 2000; Miyasaka K. et al., 2004), преимущественно от жидкости, и стимулируют антральную моторную деятельность. В более высоких дозах ССК обнаруживает эффекты релаксанта на проксимальный отдел желудка и стимулирующие эффекты на пилорическую моторную функцию, в целом эффект аккомодации желудка (Chey W.D. et al., 1993; Straathof J.W. et al., 1998). Оральный прием агониста ССК-1 G1181771X у людей задерживает эвакуацию консистентной пищи из желудка (Castillo E.J. et al., 2004), а антагонисты соответственно вызывают противоположный эффект, но это, правда, отмечается не всеми исследователями (Borovicka J. et al., 1994; Liddle R.A. et al., 1989).

Антрумэктомия в сочетании с пилоропластикой тормозят эффекты физиологических доз ССК на желудочное опорожнение (Raybould H.E. et al., 1991), а его антагонист локсиглумид ускоряет опорожнение от смешанной пищи, глюкозы, липидов и рентгеноконтрастных меток (Meyer B.M. et al., 1989; Borovicka J. et al., 1996; Fried M. et al., 1991; Konturek J.W. et al., 1994; Fried M. et al., 1991). Напротив, другие исследования не показывают никакого повышения желудочной эвакуации от применения локсиглумида в дозах, которые блокируют вызванное пищей сокращение желчного пузыря (Corazzari E. et al., 1990). В некоторых исследованиях более мощного ССК — антагониста Л364,718а желудочное опорожнение было ускорено, но тем не менее существуют и прямо противоположные результаты (Decktor D.L. et al., 1988; Liddle R.A. et al., 1989; Gould R.J. et al., 1990).

Считается, что эффекты холецистокинина на желудочную эвакуацию передаются действиями ССК, через ряд посредников, в том числе участвующих в транспорте жиров и пептидов, на вагусные афферентные проводящие пути (Darcel N.P., Liou A.P. et al., 2005), что подтверждают перивагальные аппликации сенсорного нейротоксина капсаицина, устраняющего замедление желудочной эвакуации, вызванной раздражением рецепторов кишки (растяжение) или непосредственно с помощью ССК (Martinez V., Wang L., Tache Y., 2006). Введение селективного антагониста ССК-А-рецепторов уменьшает торможение желудочной эвакуации, вызванной дуоденальной перфузией липидами.

Известно значение влияния на моторную активность желудка высшей нервной деятельности и ее нарушений. Так, у собак шумовой стресс изменяет желудочные сокращения в межпищеварительный период, а у людей нервно-психическое напряжение (стресс) продлевает периодичность ММК (Holtmann G. et al., 1989). Холодовый стресс вызывает изолированные пилорические сокращения с торможением антральной моторики, замедлением эвакуации жидкостей и стимуляцией активности III дуоденальной стадии ММК (Fone D.R. et al., 1990; Nakae Y. et al., 2000).

Гнев увеличивает фазную желудочную моторную активность, в то время как страх и депрессия уменьшают желудочные сокращения. Эффекты стресса на желудочную моторную активность параллельны эффектам стресса на желудочную эвакуацию. Экспериментально вызванное головокружение, шумовой, иммобилизационный стрессы, боль, холод и ишемия замедляют желудочное опорожнение (Petring O.U., Sloth Madsen P., 1991). Все указанные воздействия реализуются с участием блуждающих нервов, так как экспериментально блокируются стволовой ваготомией или воздействием адренергических либо опиоидных рецепторов и связаны с высвобождением норадреналина и эндорфинов в кровоток (Lenz H.J., 1989).

Немаловажная роль в реализации влияний стресса на функции желудка, и в частности на моторную, принадлежит недавно обнаруженному пептиду урокортину I, гомологичному кортикотропин-рилизинг фактору (CRF). Тогда как центральная роль CRF в механизмах стресса широко известна, функция урокортина еще не определена. Известно, что этот пептид имеет большее сродство к рецепторам для CRF, чем сам CRF. Это свойство указывает на то, что урокортин I также может принимать участие в регуляции стрессорного ответа.

В целом CRF был предложен как главный посредник эффектов стресса на желудочную моторную функцию (Monnikes H. et al., 1992). Экспериментально определено, что введение CRF в головной или спинной мозг вызывает задержку эвакуации из желудка, ассоциированную как с вагальными центрами (Lewis M.W. et al., 2002), так и симпатической иннервацией (Czimmer J. et al., 2006). Обнаружена ингибирующая способность лиганда CRF2 урокортина на желудочную моторику (Kihara N. et al., 2001; Nakade Y. et al., 2005). CRF, выделенный в ЦНС, может взаимодействовать и с другими трансммиттерами, в частности GLP-1, IL-1 β , ноцицептином/орфанином FQ (Chen C.Y. et al., 2002; Nakade Y. et al., 2006; Suto G. et al., 1994; Broccardo M. et al., 2005).

Также обнаружено, что эффекты CRF на желудочную эвакуацию блокируются аналогом SS (Smedh U. et al., 1999). В настоящее время CRF1 и CRF2-рецепторы обнаружены в гастродуоденальных нервно-мышечных образованиях крыс, включая автономные нервные сплетения, гладкую мускулатуру антрального отдела желудка. У человека внутривенное введение CRF вызывает изменения фазовых процессов моторики привратника и ДПК (Chatzaki E. et al., 2004; Porcher C. et al., 2006; Su Y.C. et al., 2002).

В регуляции эвакуаторной функции желудка участвуют и другие нейромедиаторы ЦНС. В первую очередь это оксид азота (NO). Исследования показывают, что NO присутствует в структурах, связанных с центрами блуждающих нервов. Рассматривая его роль в торможении двигательной активности стенки пищеварительного тракта, особенно при коррекции нарушений моторики, необходимо учитывать, что многие больные постоянно принимают препараты — доноры оксида азота, в частности пролонгированные нитраты, а также антагонисты кальция группы нифедипина, непосредственно влияющие на моторную активность ЖКТ, и желудка в частности (Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., Маев И.В., 2007).

К усилению желудочной моторной деятельности, действуя через вагальные пути иннервации желудка, приводят центральные эффекты тиротропин-рилизинг гормона (Yuan P.Q. et al., 2005; Tache Y. et al., 2006; Martinez V. et al., 2001). Окситоцин же действует прямо противоположно. Введение окситоцина в дорсальное моторное ядро блуждающего нерва уменьшает желудочную моторную активность, в то время как центральное введение антагониста окситоцина увеличивает желудочную активность в межпищеварительный период (Flanagan L.M. et al., 1992). Антагонизм рецептора окситоцина предотвращает торможение желудочной моторной активности, вызванной электростимуляцией паравентрикулярного ядра гипоталамуса (Flanagan L.M. et al., 1992). Эти результаты указывают, что окситоцин может играть роль физиологического центрального ингибитора желудочной моторики.

Центральное действие адrenomедуллина ингибирует желудочную эвакуацию, действуя через CRF-независимые β -адренергические пути (Martinez V., Cuttitta F., Tache Y., 1997). Ингибиторное влияние через ядра блуждающего нерва оказывают такие наркотические вещества, как кокаин и амфетамин^р (Martinez V., Cuttitta F., Tache Y., 1997). Центральный ингибиторный эффект на антральную моторную активность регистрируется от влияния на μ -опиатные рецепторы, реализующийся через симпатические невральные пути (Tsuchida D. et al., 2004).

Центральное введение ССК, опиатов, бомбезина, тахикининов, предсердного натрийуретического фактора, γ -аминомасляной кислоты, кальцитонина, CGRP, вещества P или пептида YY тормозит желудочное опорожнение или моторику; многие из них также действуют посредством вагусной иннервации (Neumann-Monnikes I. et al., 1990). Наоборот, гипофизарный активирующий аденилат-циклазу полипептид (PACAP), серотонин, глутамат натрия мотилин и грелина ацелат увеличивают желудочную моторную активность (Peeters T.L., 2003; Inui A., 2004; Kitazawa T. et al., 2005). Точно так же панкреатический полипептид усиливает желудочное опорожнение,

действуя через вагусные холинергические проводящие пути (Parkman H.P. et al., 1999).

Если говорить о взаимозависимости моторной деятельности желудка и пищевого поведения, связи с состоянием аппетита, голода, избыточности массы тела, то здесь прослеживается некоторая взаимосвязь. Так, обнаруживается, что ускоренная эвакуация содержимого желудка в ДПК коррелирует с избыточной массой (Park M.-I., Camilleri M., 2005). У многих тучных людей желудок эвакуирует содержимое, в особенности консистентную пищу, быстрее, чем у лиц с нормальной массой тела. При этом опустевший желудок вновь генерирует чувство голода (Коротько Г.Ф., 2007).

Функцию контроля за аппетитом могут выполнять центрально действующие на моторику желудка нейротрансмиттеры. Так, ССК, действуя на рецепторы, расположенные в ЖКТ — ССК1, подавляюще действуют на чувство голода, реализуясь по вагальным афферентным путям, связанным с ядром солитарного тракта, латеральному парабрахильному ядру, а также миндалевидному и высшим структурам (Gray G.A., 2000). Исследованиями установлено, что у крыс при недостатке ССК1-рецепторов развивается ожирение, что подтверждает важность холецистокинина как гормона, отвечающего и за насыщение. При этом исследованиями одной группы ученых обнаружено, что блокада 5-HT₃ рецепторов уменьшает не только указанный эффект ССК на наступление насыщения, но и выключает торможение желудочной эвакуации (Hayes M.R. et al., 2004). Однако другая группа исследователей обнаружила что центральное введение антагониста ССК и увеличение потребности в приеме пищи не затрагивают желудочную эвакуацию (Covasa M. et al., 2004).

Лептин — гормон, синтезируемый жировой тканью и клетками СОЖ. Интрацистернальное введение лептина ингибирует желудочную эвакуацию через активацию соответствующих лептин-рецепторов, расположенных в дорсальном ядре блуждающего нерва (Smedh U. et al., 1998). У лептин-дефицитных мышей обнаружены ускоренная желудочная эвакуация и увеличенные ответы тощей кишки на ССК (Kiely J.M. et al., 2005). Лептин, выделяющийся в желудке, содружественно с ССК передает информацию по афферентным путям блуждающего нерва (Yuan C.S. et al., 2000), являясь, так же как и ССК, гормоном насыщения, подавляет аппетит (Gaige S., Abysique A. et al., 2003). Наоборот, грелин, пептид, являясь гормоном голода и также синтезируемый желудком, снижает вагальную афферентную информацию, стимулируя моторику желудка мотилин-независимым холинергическим путем (Asakawa A. et al., 2001; Kitazawa T. et al., 2005; Levin F. et al., 2006). Уровни выделения грелина контролируются лептином.

Характерно, что грелин стимулирует антральную активность фазы III межпищеварительной моторной в желудке и ДПК (Fujino K. et al., 2003), вне связи с мотилином (Task J. et al., 2006). Эффект внутривенной инфузии грелина на моторику желудка ингибируется внутрицистернальным введением антагониста CRF2 (Chen C.Y., Inui A. et al., 2005). Эффект грелина вызывает усиленное питание и уменьшение расходования энергии (Asakawa A. et al., 2001; Wang L. et al., 2002). Прием пищи также стимулируют нейропептиды орексин-А и орексин-В. Орексин-А обнаруживается в дуоденальных ней-

ронах, циркулярном мышечном слое, энтерохромаффинных клетках СОЖ (Naslund E. et al., 2002). Кроме влияния на аппетит, указанные пептиды вызывают проксимальное расслабление желудка и пролонгируют продолжительность цикла ММК (Naslund E. et al., 2002; Kobashi M. et al., 2002). Воздействуя на периферийные отделы ЖКТ, орексин-А умеренно замедляет желудочную эвакуацию (Ehrstrom M. et al., 2005). Наоборот, микроинъекции орексина-А и орексина-В в ростральное дорсальное ядро вагуса приводит к внутрижелудочному увеличению давления и антральным сокращениям (Krowicki Z. K. et al., 2002).

Активация иммунной системы ЖКТ чаще связана с кишечной инфекцией. Эндотоксины бактерий нарушают нормальную моторную функцию желудка, опосредованно, через активацию 5-НТ₄-путей, с последующей затем моторной супрессией, вызванной повышением уровня индуцибельной NO-синтазы (Watanabe T. et al., 2002; Quintana E. et al., 2004; De Winter B. Y. et al., 2002). Затем развивается оксидативный стресс с нарушением моторики желудка (De Winter B. Y. et al., 2005).

Координированное действие стимулирующих и ингибирующих факторов обеспечивает нормальную перистальтику пищевода, желудка и ДПК. Когда ингибирующие факторы начинают преобладать над стимулирующими вследствие любой причины, перистальтическая деятельность желудка и ДПК ослабевает, вплоть до появления некоординированных сокращений и нарушения антродуоденальной координации. Пилорический сфинктер при этом перестает функционировать как своего рода дозатор порций пищи, поступающих в двенадцатиперстную кишку. Двигательная функция антрума, которая обеспечивает перемешивание и продвижение пищи, ослабевает, замедляя опорожнение желудка от содержимого. Давление в нижнем пищеводном сфинктере может уменьшаться, приводя к возникновению недостаточности кардии. В результате этих двигательных нарушений развиваются соответствующие симптомы дисмоторных расстройств, как первичных, так и вторичного характера (Ивашкин В. Т., Трухманов А. С., Маев И. В., 2007).

ЛИТЕРАТУРА

Билибин Д. П., Шевелев О. А., Ходорович Н. А. и др. Роль отделов желудка и ДПК в формировании электрической активности гастродуоденального комплекса // Бюл. exper. биол. — 2003. — № 9. — С. 252–256.

Билибин Д. П., Шевелев О. А., Ходорович Н. А. и др. Роль серотонинреактивных структур в координации электрической активности гастродуоденального комплекса // Бюл. exper. биол. — 2002. — Т. 133, № 3. — С. 270–273.

Богач П. Г. Двигательная деятельность желудка и механизмы ее регуляции: Физиология пищеварения. Руководство по физиологии. — Л.: Наука, 1974. — С. 277–310.

Гройсман С. Д. Характеристика пищеварительного процесса в желудке. Эвакуация его содержимого: Физиология пищеварения. Руководство по физиологии. — Л.: Наука, 1974. — С. 310–319.

- Ивашкин В.Т. Метаболическая организация функций желудка. — Л.: Наука, 1981.
- Ивашкин В.Т., Шептулин А.А. Методические рекомендации по обследованию и лечению больных с нарушениями двигательной функции желудка (пособие для врачей). — М., 2008. — 30 с.
- Ивашкин В.Т., Минасян Г.А., Уголев А.М. Теория функциональных блоков и проблемы клинической медицины. — Л.: Наука, 1990. — 303 с.
- Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., Маев И.В. Физиологические основы моторно-эвакуаторной функции пищеварительного тракта // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2007. — № 5. — С. 4–10.
- Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Трухманов А.С. Клинические аспекты функциональной диспепсии и эффективность ганатона (итоприда гидрохлорида) в ее лечении // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2009. — Т. 19, № 6. — С. 17–22.
- Коротько Г.Ф. Дигестивный и регуляторный эффекты липолитической активности химуса // Клин. мед. — 2001. — № 11. — С. 8–12.
- Коротько Г.Ф. Желудочное пищеварение. — Краснодар, 2007. — 256 с.
- Коротько Г.Ф., Арипов А.Н. Системная организация эвакуаторной деятельности гастродуоденального комплекса // Юж.-Рос. мед. журн. — 2003. — № 2. — С. 42–46.
- Коротько Г.Ф., Асханов Г.А., Арипов А.Н. Моторика желудка и ДПК после транспозиции панкреатического протока в тонкую кишку // 8-й Всерос. съезд хирургов: Тез. докл. — Краснодар, 1995. — С. 595–597.
- Лебедев Н.Н. Биоритмы пищеварительной системы. — М.: Медицина, 1987. — 256 с.
- Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Болезни поджелудочной железы: В 2 т. — М.: Медицина; Шико, 2008.
- Павлов И.П. Полное собрание сочинений. — М.-Л.: Изд. АН СССР, 1952. — Т. 6. — 462 с.
- Поленов С.А. Спланхническое кровообращение // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. Прил. № 7. — 1999. — Т. 9, № 5. — С. 93–100.
- Сердюков А.С. Одно из существенных условий перехода пищи из желудка в кишки. — СПб., 1899. — 40 с.
- Шептулин А.А., Голочевская В.С. Прокинетики в лечении гастроэнтерологических заболеваний // Клин. фармакол. и тер. — 1996. — № 5(1). — С. 94–96.
- Abrahamsson H. Studies on the inhibitory nervous control of gastric motility // Acta Physiol. Scand. — 1973. — Vol. 390. — P. 1–38.
- Adelson D.W., Million M., Kanamoto K. et al. Coordinated gastric and sphincter motility evoked by intravenous CCK-8 as monitored by ultrasonomicrometry in rats // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. — 2004. — Vol. 286. — G321.
- Acherhard P., Walther M. Results of a controlled randomized trial of proximal gastric vagotomy with and without pyloroplasty // Br. J. Surg. — 1978. — Vol. 65. — P. 634.
- Ahluwalia N.K., Thompson D.G., Barlow J. Effect of distension and feeding on phasic changes in human proximal gastric tone // Gut. — 1996. — Vol. 39. — P. 757.
- Allescher H.D., Daniel E.E., Dent J. et al. Neural reflex of the canine pylorus to intraduodenal acid infusion // Gastroenterology. — 1989. — Vol. 96. — P. 18.
- Allescher H.D., Daniel E.E., Fox J.E.T., Kostolanska F. Extrinsic and intrinsic neural control of pyloric sphincter pressure in the dog // J. Physiol. — 1988. — Vol. 401. — P. 17.

Allescher H.D., Daniel E.E. Role of NO in pyloric, antral, and duodenal motility and its interaction with other inhibitory mediators // *Dig. Dis. Sci.* — 1994. — Vol. 39, Suppl. 12. — P. 73S.

Allescher H.D., Tougas G., Vergara P. et al. Nitric oxide as a putative nonadrenergic noncholinergic inhibitory transmitter in the canine pylorus *in vivo* // *Am. J. Physiol.* — 1992. — Vol. 262. — P. G695.

Amidon G.L. Fluid mechanics and intestinal transit(letter) // *Gastroenterology.* — 1985. — Vol. 88. — P. 858.

Andrews P.L.R., Scratcherd T. The gastric motility patterns induced by direct and reflex excitation of the vagus nerves in the anesthetized ferret // *J. Physiol.* — 1980. — Vol. 302. — P. 363.

Anvari M., Dent J., Malbert C., Jamieson G.G. Mechanics of pulsatile transpyloric flow in the pig // *J. Physiol.* — 1995. — Vol. 488. — P. 193.

Anvari M., Yu P., Dent J., Jamieson G.G. Role of antral intramural pathways in control of gastric emptying in the pig // *J. Physiol.* — 1995. — Vol. 488. — P. 203.

Asakawa A., Inui A., Kaga T. et al. Ghrelin is an appetite-stimulatory signal from stomach with structural resemblance to motilin // *Gastroenterology.* — 2001. — Vol. 120. — P. 337.

Asakawa A., Inui A., Fujimiya M., Sakamaki R. et al. Stomach regulates energy balance via acylated ghrelin and desacyl ghrelin // *Gut.* — 2005. — Vol. 54. — P. 18–24.

Azpiroz F., Malagelada J.R. Importance of vagal input in maintaining gastric tone in the dog // *J. Physiol.* — 1987. — Vol. 384. — P. 511.

Azpiroz F., Malagelada J.R. Physiological variations in canine gastric tone measured by an electronic barostat // *Am. J. Physiol.* — 1985. — Vol. 248. — P. G229.

Azpiroz F., Malagelada J.R. Vagally mediated gastric relaxation induced by intestinal nutrients in the dog // *Am. J. Physiol.* — 1986. — Vol. 251. — P. G727.

Bagaev V., Aleksandrov V. Visceral-related area in the rat insular cortex // *Auton. Neurosci.* — 2006. — Vol. 125. — P. 16.

Barber W.D., Burks T.F. Brainstem response to phasic gastric distention // *Am. J. Physiol.* — 1983. — Vol. 245. — P. G242.

Barber W.D., Yuan C.S., Burks T.F. Gastric afferent input in the brainstem // *Innervation of the Gut: Pathophysiological Implications* / Eds Y. Tache, D. Wingate, T. Burks. — Boca Raton, FL: CRC Press, 1993. — P. 93.

Barker M.C.J., Cobden I., Axon A.T.R. Proximal stomach and antrum in stomach emptying // *Gut.* — 1979. — Vol. 20. — P. 309.

Beckett E.A., Takeda Y., Yanesc H. et al. Synaptic specializations exist between enteric motor nerves and interstitial cells of Cajal in murine stomach // *J. Comp. Neurol.* — 2005. — Vol. 493. — P. 193.

Berger T. Studies on the gastric emptying mechanism in healthy persons and patients after partial gastrectomy // *Acta Chir. Scand.* — 1969. — Vol. 404. — P. 1–51.

Blat S., Guerin S., Chauvin A. et al. Role of vagal innervation on intragastric distribution and emptying of liquid and semisolid meals in conscious pigs // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2001. — Vol. 13. — P. 73.

Boirie Y., Dangin M., Gachon P., Vasson M.-P. et al. Slow and fast dietary proteins differently modulate postprandial protein accretion Beaufriere // *Proc. Natl Acad. Sci.* — 1997. — Vol. 94. — P. 14930–14935.

Bojo L., Cassuto J., Nellgard P., Jonsson A. Adrenergic, cholinergic and VIP-ergic influence on gastric motility in the rat // *Acta Physiol. Scand.* — 1994. — Vol. 150. — P. 67.

Borovicka J., Kreiss C., Asal K. et al. Role of cholecystinin as a regulator of solid and liquid gastric emptying in humans // *Am. J. Physiol.* — 1996. — Vol. 271. — P. G448.

Borovicka J., Schwizer W., Guttman G., Hartmann D. et al. Role of lipase in the regulation of postprandial gastric acid secretion and emptying of fat in humans: a study with orlistat, a highly specific lipase inhibitor // *Gut.* — 2000. — Vol. 46. — P. 774–781.

Bortolotti M., Mari C., Lopilato C. et al. Sildenafil inhibits gastroduodenal motility // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2001. — Vol. 15. — P. 157.

Bortolotti M., Pandolfo N., Nebiacolombo C. et al. Modifications in gastroduodenal motility induced by extramucosal section of circular duodenal musculature in dogs // *Gastroenterology.* — 1981. — Vol. 81. — P. 910.

Boulby P., Moore R., Gowland P., Spiller R.C. Fat delays emptying but increases forward and backward antral flow as assessed by flowsensitive magnetic resonance imaging // *Neurogastroenterol. Motil.* — 1999. — Vol. 11. — P. 27.

Boyd K.A., O'Donovan D.G., Doran S. et al. High-fat diet effects on gut motility, hormone, and appetite responses to duodenal lipid in healthy men // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2003. — Vol. 284. — P. G188.

Bray G.A. Afferent signals regulating food intake // *Proc. Nutr. Soc.* — 2000. — Vol. 59. — P. 373.

Broccardo M., Scaccianoce S., Del Bianco P. et al. Nociceptin/orphanin FQ-induced delay in gastric emptying: role of central corticotropin-releasing factor and glucocorticoid receptors // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2005. — Vol. 17. — P. 871.

Brogna A., Ferrara R., Bucceri A.M. et al. Gastric emptying rates of solid food in relation to body mass index: an ultrasonographic and scintigraphic study // *Eur. J. Radiol.* — 1998. — Vol. 27. — P. 258.

Bull J.S., Grundy D., Scratcherd T. Disruption of the jejunal migrating motor complex by gastric distension and feeding in the dog // *J. Physiol.* — 1987. — Vol. 394. — P. 381.

Bursztein-De Myttenaere S., Gil K.M., Heymsfield S.B. et al. Gastric emptying in humans: influence of different regimens of parenteral nutrition // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1994. — Vol. 60. — P. 244.

Caballero-Plasencia A.M., Valenzuela-Barranco M., Martin-Ruiz J.L. et al. Are there changes in gastric emptying during the menstrual cycle? // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1999. — Vol. 34. — P. 772.

Calbet J.A., MacLean D.A. Role of caloric content on gastric emptying in humans // *J. Physiol.* — 1997. — Vol. 498. — P. 553.

Calvert E.L., Whorwell P.J., Houghton L.A. Inter-digestive and postprandial antropyloro-duodenal motor activity in humans: effect of 5-hydroxytryptamine 1 receptor agonism // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2004. — Vol. 19. — P. 805.

Carobi C., Candio F. Vagal afferent innervation of the pylorus and the upper small intestine studied in the rat with the horseradish peroxidase technique // *Experientia.* — 1990. — Vol. 46. — P. 48.

Castiglione K.E., Read N.W., French S.J. Adaptation to high-fat diet accelerates emptying of fat but not carbohydrate test meals in humans // *Am. J. Physiol. Regul. Integ. Comp. Physiol.* — 2002. — Vol. 282. — P. R366.

Castillo E.J., Delgado-Aros S., Camilleri M. et al. Effect of oral CCK-1 agonist GI181771X on fasting and postprandial gastric functions in healthy volunteers // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2004. — Vol. 287. — P. G363.

Chatzaki E., Murphy B.J., Wang L. et al. Differential profile of CRF receptor distribution in the rat stomach and duodenum assessed by newly developed CRF receptor antibodies // *J. Neurochem.* — 2004. — Vol. 88. — P. 1.

Chen C.Y., Inui A., Asakawa A. et al. Des-acyl ghrelin acts by CRF type 2 receptors to disrupt fasted stomach motility in conscious rats // *Gastroenterology*. — 2005. — Vol. 129. — P. 8.

Chen C.Y., Million M., Adelson D.W. et al. Intracisternal urocortin inhibits vagally stimulated gastric motility in rats: role of CRF2 // *Br. J. Pharmacol.* — 2002. — Vol. 136. — P. 237.

Chey W.D., Hasler W., Bhattacharyya N. et al. Intraduodenal lipid induces isobaric gastric fundus relaxation, antral motor inhibition, and pyloric contraction // *Gastroenterology*. — 1993. — Vol. 104. — P. A817.

Cho S.H., Park H., Kim J.H. et al. Effect of sildenafil on gastric emptying in healthy adults // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2006. — Vol. 21. — P. 222.

Chung S.A., Rotstein O., Greenberg G.R., Diamant N.E. Mechanisms coordinating gastric and small intestinal MMC: role of extrinsic innervation rather than motilin // *Am. J. Physiol.* — 1994. — Vol. 267. — P. G800.

Code C.F., Marlett J.A. The interdigestive myoelectric complex of stomach and small bowel of dogs // *J. Physiol.* — 1975. — Vol. 246. — P. 289.

Coimbra C.R., Plourde V. Abdominal surgery-induced inhibition of gastric emptying is mediated in part by interleukin-1b // *Am. J. Physiol.* — 1996. — Vol. 270. — P. R556.

Collard J.M., Romagnoli R. Human stomach has a recordable mechanical activity at a rate of about three cycles/minute // *Eur. J. Surg.* — 2000. — Vol. 166. — P. 942.

Conklin J.L. Anatomy of the neuromuscular apparatus of the gastrointestinal tract // *Motility Disorders of the Gastrointestinal Tract* / Ed. S. Anuras. — New York: Raven, 1992. — P. 1.

Corazziari E., Ricci R., Biliotti D. et al. Oral administration of loxiglumide (CCK antagonist) inhibits postprandial gallbladder contraction without affecting gastric emptying // *Dig. Dis. Sci.* — 1990. — Vol. 35. — P. 50.

Coremans G., Geypens B., Vos R. et al. Influence of continuous isobaric rectal distension on gastric emptying and small bowel transit in young healthy women // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2004. — Vol. 16. — P. 107.

Coulie B., Tack J., Maes B. et al. Sumatriptan, a selective 5-HT₁ receptor agonist, induces a lag phase for gastric emptying of liquids in humans // *Am. J. Physiol.* — 1997. — Vol. 272. — P. G902.

Covasa M., Hung C.Y., Ritter R.C., Burns G.A. Intracerebroventricular administration of MK-801 increases food intake through mechanisms independent of gastric emptying // *Am. J. Physiol. Regul. Integ. Comp. Physiol.* — 2004. — Vol. 287. — P. R1462.

Cuche G., Malbert C.H. Ileal short-chain fatty acids inhibit transpyloric flow in pigs // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1999. — Vol. 34. — P. 149.

Czimmer J., Million M., Tache Y. Urocortin 2 acts centrally to delay gastric emptying through sympathetic pathways while CRF and urocortin 1 inhibitory actions are vagal dependent in rats // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2006. — Vol. 290. — P. G511.

Daniel E.E., Berezin I., Allescher H.D. et al. Morphology of the canine pyloric sphincter in relation to function // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* — 1989. — Vol. 67. — P. 1560.

Darcel N.P., Liou A.P., Tome D., Raybould H.E. Activation of vagal afferents in the rat duodenum by protein digests requires PepT1 // *J. Nutr.* — 2005. — Vol. 135. — P. 1491.

De Ponti F., Azpiroz F., Malagelada J.R. Reflex gastric relaxation in response to distention of the duodenum // *Am. J. Physiol.* — 1987. — Vol. 252. — P. G595.

De Ponti F., Crema F., Moro E. et al. Role of 5-HT_{1B/D} receptors in canine gastric accommodation: effects of sumatriptan and 5-HT_{1B/D} receptor antagonists // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2003. — Vol. 285. — P. G96.

De Rosalmeida M.C., Saraiva L.D., Da Graca J.R. et al. Sildenafil, a phosphodiesterase-5 inhibitor, delays gastric emptying and gastrointestinal transit of liquid in awake rats // *Dig. Dis. Sci.* — 2003. — Vol. 48. — P. 2064.

De Saedeleer V., Wechsung E., Houvenaghel A. Effect of infusion of a diarrheogenic dose of PGE₂ on gastrointestinal electrical activity in the conscious piglet // *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids.* — 1992. — Vol. 45. — P. 67.

De Schepper H., Camilleri M., Cremonini F. et al. Comparison of gastric volumes in response to isocaloric liquid and mixed meals in humans // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2004. — Vol. 16. — P. 567.

De Winter B.Y., Bredenoord A.J., De Man J.G. et al. Effect of inhibition of inducible nitric oxide synthase and guanylyl cyclase on endotoxin-induced delay in gastric emptying and intestinal transit in mice // *Shock.* — 2002. — Vol. 18. — P. 125.

De Winter B.Y., Van Nassauw L., De Man J.G. et al. Role of oxidative stress in the pathogenesis of septic ileus in mice // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2005. — Vol. 17. — P. 251.

Decktor D.L., Pendleton R.G., Elnitsky A.T. et al. Effect of metoclopramide, bethanechol and the cholecystokinin receptor antagonist, L-364,718 on gastric emptying in the rat // *Eur. J. Pharmacol.* — 1988. — Vol. 147. — P. 313.

Degen L.P., Peng F.P., Collet A. et al. Blockade of GRP receptors inhibits gastric emptying and gallbladder contraction but accelerates small intestinal transit // *Gastroenterology.* — 2001. — Vol. 120. — P. 361.

Del J., Gantz V., Gantz I. Novel insights into histamine H₂ receptor biology // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 1997. — Vol. 273, Issue 5. — P. 987–996.

Delgado-Aros S., Kim D.Y., Burton D.D. et al. Effect of GLP-1 on gastric volume, emptying, maximum volume ingested, and postprandial symptoms in humans // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2002. — Vol. 282. — P. G424.

Dent J. Patterns of coordination of pyloric contractions with those of the antrum and duodenum // *Gastro-Pyloro-Duodenal Coordination* / Ed. J.M. Van Nueten et al. — Wighston Biomed. Publ. Ltd, 1990. — P. 127–138.

Dickens E.J., Edwards F.R., Hirst G.D. Vagal inhibition in the antral region of guinea pig stomach // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2000. — Vol. 279. — P. G388.

Dooley C.P., Di Lorenzo C., Valenzuela J.E. Variability of migrating motor complex in humans // *Dig. Dis. Sci.* — 1992. — Vol. 37. — P. 723.

Dooley C.P., Reznick J.B., Valenzuela J.E. Variations in gastric and duodenal motility during gastric emptying of liquid meals in humans // *Gastroenterology.* — 1984. — Vol. 87. — P. 1114.

Dreznik Z., Brocksmith D., Meiningner T.A., Soper N.J. Inhibitory effect of ileal oleate on postprandial motility of the upper gut // *Am. J. Physiol.* — 1991. — Vol. 261. — P. G458.

Edin R., Lundberg J., Terenius L. et al. Evidence for vagal enkephalinergic neural control of the feline pylorus and stomach // *Gastroenterology.* — 1980. — Vol. 78. — P. 492.

Edin R. The vagal control of pyloric motor function: a physiological and immunohistological study in cat and man // *Acta Physiol. Scand.* — 1980. — Vol. 485. — P. 1.

Ehrlein H.J., Schemann M. Influence of food constituents // *Gastro-Pyloro-Duodenal Coordination* / Ed. J.M. Van Nueten et al. — Wrihston Biomed. Publ. Ltd, 1990. — P. 139–151.

Ehrlein H.J., Prove J. Effect of viscosity of test meals on gastric emptying in dogs // *Q. J. Exp. Physiol.* — 1982. — Vol. 67. — P. 419–425.

Ehrstrom M., Gustafsson T., Finn A. et al. Inhibitory effect of exogenous orexin A on gastric emptying, plasma leptin, and the distribution of orexin and orexin receptors in the gut and pancreas in man // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2005. — Vol. 90. — P. 2370.

Ekelund M., Ekelund M., Qader S.S. et al. Effects of total parenteral nutrition on rat enteric nervous system, intestinal morphology, and motility // *J. Surg. Res.* — 2005. — Vol. 124. — P. 187.

El Ouazzani T., Mei N. Electrophysiologic properties and role of the vagal thermoreceptors of lower esophagus and stomach of cat // *Gastroenterology.* — 1982. — Vol. 83. — P. 995.

Fahrenkrug J., Haglund U., Jodal M. et al. Nervous release of vasoactive intestinal polypeptide in the gastrointestinal tract: possible physiological implications // *J. Physiol.* — 1978. — Vol. 284. — P. 291.

Fandriks L., Jonson C. Influences of the sympatho-adrenal system on gastric motility and acid secretion and on gastroduodenal bicarbonate secretion in the cat // *Acta. Physiol. Scand.* — 1989. — Vol. 135. — P. 285.

Feinle C., O'Donovan D., Doran S. et al. Effects of fat digestion on appetite, APD motility, and gut hormones in response to duodenal fat infusion in humans // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2003. — Vol. 284. — P. G798.

Feltrin K.L., Little T.J., Meyer J.H. et al. Effects of intraduodenal fatty acids on appetite, antropyloroduodenal motility, and plasma CCK and GLP-1 in humans vary with their chain length // *Am. J. Physiol. Regul. Integ. Comp. Physiol.* — 2004. — Vol. 287. — P. R524.

Ferriera M., Sahibzada N., Shi M. et al. Hindbrain chemical mediators of reflex-induced inhibition of gastric tone produced by esophageal distention and intravenous nicotine // *Am. J. Physiol. Regul. Integ. Comp. Physiol.* — 2005. — Vol. 289. — P. R1482.

Fich A., Camilleri M., Phillips S.F. Effect of age on human gastric and small bowel motility // *J. Clin. Gastroenterol.* — 1989. — Vol. 11. — P. 416.

Flanagan L.M., Olson B.R., Sved A.F. et al. Gastric motility in conscious rats given oxytocin and an oxytocin antagonist centrally // *Brain Res.* — 1992. — Vol. 578. — P. 256.

Fone D.R., Horowitz M., Dent J. et al. Pyloric motor response to intraduodenal dextrose involves muscarinic mechanisms // *Gastroenterology.* — 1989. — Vol. 97. — P. 83.

Fone D.R., Horowitz M., Maddox A. et al. Gastroduodenal motility during the delayed gastric emptying induced by cold stress // *Gastroenterology.* — 1990. — Vol. 98. — P. 1155.

Fone D.R., Horowitz M., Read N.W. et al. The effect of terminal ileal triglyceride infusion on gastroduodenal motility and the intragastric distribution of a solid meal // *Gastroenterology.* — 1990. — Vol. 98. — P. 568.

Forrest A.S., Ordog T., Sanders K.M. Neural regulation of slow-wave frequency in the murine gastric antrum // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2006. — Vol. 290. — P. G486.

Forster E.R., Dockray G.J. Immunoneutralization suggests that calcitonin gene related peptide regulates gastric emptying in the rat // *Neurosci. Lett.* — 1991. — Vol. 131. — P. 5.

Forster E.R., Green T., Dockray G.J. Efferent pathways in the reflex control of gastric emptying in rats // *Am. J. Physiol.* — 1991. — Vol. 260. — P. G499.

Fraser R., Schwizer W., Borovicka J. et al. Gastric motility measurement by MRI // *Dig. Dis. Sci.* — 1994. — Vol. 39, N 12. — Suppl. — P. 20S.

Fried M., Erlacher U., Schwizer W. et al. Role of cholecystokinin in the regulation of gastric emptying and pancreatic enzyme secretion in humans. Studies with the cholecystokinin-receptor antagonist loxiglumide // *Gastroenterology.* — 1991. — Vol. 101. — P. 503.

Fried M., Schwizer W., Beglinger C. et al. Physiological role of cholecystokinin on postprandial insulin secretion and gastric meal emptying in man. Studies with the cholecystokinin receptor antagonist loxiglumide // *Diabetologia.* — 1991. — Vol. 34. — P. 721.

Friedman M.I., Ramirez I., Tordoff M.G. Gastric emptying of ingested fat emulsion in rats: implications for studies of fat-induced satiety // *Am. J. Physiol.* — 1996. — Vol. 270. — P. R688.

Fujino K., Inui A., Asakawa A. et al. Ghrelin induces fasted motor activity of the gastrointestinal tract in conscious fed rats // *J. Physiol.* — 2003. — Vol. 550. — P. 227.

Gabella G. Structure of muscles and nerves in the gastrointestinal tract // *Physiology of the Gastrointestinal Tract* / Ed. L.R. Johnson. — New York: Raven Press, 1981. — P. 197.

Gaige S., Aysique A., Bouvier M. Effects of leptin on cat intestinal motility // *J. Physiol.* — 2003. — Vol. 546. — P. 267.

Garcia M., Nakabayashi T., Mochiki E. et al. Pranlukast, a leukotriene receptor antagonist, prolongs the duration of the migrating motor complex in dogs // *Dig. Dis. Sci.* — 2004. — Vol. 49. — P. 1228.

Gershon M.D. Serotonin: its role and receptors in enteric neurotransmission // *Kynurenine and Serotonin Pathways* / Ed. R. Schwarcz. — New York: Plenum, 1991. — P. 221.

Glatzle J., Darcel N., Rechs A.J. et al. Apolipoprotein A-IV stimulates duodenal vagal afferent activity to inhibit gastric motility via a CCK1 pathway // *Am. J. Physiol. Regul. Integ. Comp. Physiol.* — 2004. — Vol. 287. — P. R354.

Glatzle J., Kalogeris T.J., Zittel T.T. et al. Chylomicron components mediate intestinal lipid-induced inhibition of gastric motor function // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2002. — Vol. 282. — P. G86.

Glatzle J., Wang Y., Adelson D.W. et al. Chylomicron components activate duodenal vagal afferents via a cholecystokinin A receptor-mediated pathway to inhibit gastric motor function in the rat // *J. Physiol.* — 2003. — Vol. 550. — P. 657.

Gonda T., Daniel E.E., McDonald T.J. et al. Distribution and function of enteric GAL-IR nerves in dogs: comparison with VIP // *Am. J. Physiol.* — 1989. — Vol. 256. — P. G884.

Gondim F.A., Rodrigues C.L., Da Graca J.R. et al. Neural mechanisms involved in the delay of gastric emptying and gastroduodenal transit of liquid after thoracic spinal cord transection in awake rats // *Autonom. Neurosci.* — 2001. — Vol. 87. — P. 52.

Gould R.J., Fioravanti C., Cook P.G., Solomon H.F. A model of gastric emptying in cats shows solid emptying is promoted by MK-329: a CCK antagonist // *J. Nucl. Med.* — 1990. — Vol. 31. — P. 1494.

Gregersen H., Gilja O.H., Hausken T. et al. Mechanical properties in the human gastric antrum using B-mode ultrasonography and antral distension // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2002. — Vol. 283. — P. G368.

Guan Y., Tang M., Jiang Z., Peeters T.L. Excitatory effects of motilin in the hippocampus on gastric motility in rats // *Brain Res.* — 2003. — Vol. 984. — P. 33.

Gue M., Fioramonti J., Honde C. et al. Opposite effects of kappa-opioid agonists on gastric emptying of liquids and solids in dogs // *Gastroenterology.* — 1988. — Vol. 95. — P. 927.

Gulsrud P.O., Taylor I.L., Watts H.D. et al. How gastric emptying of carbohydrate affects glucose tolerance and symptoms after truncal vagotomy with pyloroplasty // *Gastroenterology.* — 1980. — Vol. 78. — P. 1463.

Haga N., Mizumoto A., Satoh M. et al. Role of endogenous 5-hydroxytryptamine in the regulation of gastric contractions by motilin in dogs // *Am. J. Physiol.* — 1996. — Vol. 270. — P. G20.

Hall K.E., El-Sharkawy T.Y., Diamant N.E. Vagal control of migrating motor complex in the dog // *Am. J. Physiol.* — 1982. — Vol. 243. — P. G276.

Hasler W., Bowling B., Owyang C. Intraduodenal lipids induce pyloric contractions: role of cholecystinin and the cholinergic and opiate pathways // *Gastroenterology.* — 1989. — Vol. 96. — P. A200.

Hausken T., Mundt M., Samsom M. Low antroduodenal pressure gradients are responsible for gastric emptying of a low-caloric liquid meal in humans // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2002. — Vol. 14. — P. 97.

Hausken T., Odegaard S., Berstad A. Antroduodenal motility studied by real-time ultrasonography. Effect of enprostil // *Gastroenterology.* — 1991. — Vol. 100. — P. 59.

Hayes M.R., Moore R.L., Shah S.M., Covasa M. 5-HT₃ receptors participate in CCK-induced suppression of food intake by delaying gastric emptying // *Am. J. Physiol. Regul. Integ. Comp. Physiol.* — 2004. — Vol. 287. — P. R817.

Helmstaedter V., Kreppein W., Domschke W. et al. Immunohistochemical localization of motilin in endocrine non-enterochromaffin cells of the small intestine of humans and monkey // *Gastroenterology.* — 1979. — Vol. 76. — P. 897.

Heymann-Monnikes I., Livingston E.H., Tache Y. et al. Bombesin microinjected into the dorsal vagal complex inhibits TRH-stimulated gastric contractility in rats // *Brain Res.* — 1990. — Vol. 533. — P. 309.

Hinder R., San-Garde S.A. Individual and combined roles of the pylorus and the antrum in the canine gastric emptying of a liquid and digestible solid // *Gastroenterology.* — 1983. — Vol. 84. — P. 281.

Hinder R.A., Bremner C.G. Relative role of pyloroplasty size, truncal vagotomy and milk meal volume in canine gastric emptying // *Am. J. Dig. Dis.* — 1978. — Vol. 23. — P. 210.

Hirst G.D., Beckett E.A., Sanders K.M., Ward S.M. Regional variation in contribution of myenteric and intramuscular interstitial cells of Cajal to generation of slow waves in mouse gastric antrum // *J. Physiol.* — 2002. — Vol. 540. — P. 1003.

Hirst G.D., Garcia-Londono A.P., Edwards F.R. Propagation of slow waves in the guinea-pig gastric antrum // *J. Physiol.* — 2006. — Vol. 571. — P. 165.

Holle G.E., Hahn D., Forth W. Innervation of pylorus in control of motility and gastric emptying // *Am. J. Physiol.* — 1992. — Vol. 263. — P. G161.

Holle G.E., Steinbach E., Forth W. Intrinsic corporoantropyloric coordination of motility and gastric emptying // *Am. J. Physiol.* — 1994. — Vol. 266. — P. G255.

Holle G.E., Steinbach E., Wunsch E., Holst J.J. Effect of 17-norleucine-VIP on gastroduodenal motility relative to serum VIP concentration and blockade of NOS // *Am. J. Physiol.* — 1995. — Vol. 269. — P. G584.

Holtmann G., Singer M.V., Kriebel R. et al. Differential effects of acute mental stress on interdigestive secretion of gastric acid, pancreatic enzymes, and gastroduodenal motility // *Dig. Dis. Sci.* — 1989. — Vol. 34. — P. 1701.

Holzer H.H., Raybould H.E. Vagal and splanchnic sensory pathways mediate inhibition of gastric motility induced by duodenal distension // *Am. J. Physiol.* — 1992. — Vol. 262. — P. G603.

Holzer H.H., Turkelson C.M., Solomon T.E., Raybould H.E. Intestinal lipid inhibits gastric emptying via CCK and a vagal capsaicin-sensitive afferent pathway in rats // *Am. J. Physiol.* — 1994. — Vol. 267. — P. G625.

Horiguchi K., Sanders K.M., Ward S.M. Enteric motor neurons form syntaptic-like junctions with interstitial cells of Cajal in the canine gastric antrum // *Cell Tissue Res.* — 2003. — Vol. 311. — P. 299.

Houghton L.A., Read N.W., Heddle R., Dent J. Relationship between fluctuations of pH and pressure in the human stomach and duodenum // *Dig. Dis.* — 1990. — Vol. 8 (Suppl. 1). — P. 71.

Houghton L.A., Read N.W., Heddle R. et al. Motor activity of the gastric antrum, pylorus and duodenum under fasted conditions and after a liquid meal // *Gastroenterology.* — 1988. — Vol. 94. — P. 1276.

Houghton L.A., Read N.W., Heddle R. et al. The relationship of the motor activity of the antrum, pylorus, and duodenum to gastric emptying of a solid-liquid mixed meal // *Gastroenterology.* — 1988. — Vol. 94. — P. 1285.

Huizinga J.D. Physiology and Pathophysiology of the Interstitial Cell of Cajal: From Bench to Bedside: II. Gastric motility: lessons from mutant mice on slow waves and innervation // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2001. — Vol. 281. — P. 1129–1134.

Hunt J.N. Mechanisms and disorders of gastric emptying // *Annu. Rev. Med.* — 1983. — Vol. 34. — P. 219.

Hunt J.N. Some properties of an alimentary osmoreceptor mechanism // *J. Physiol.* — 1956. — Vol. 132. — P. 267.

Ibba Manneschi L., Pacini S., Corsani S. et al. Interstitial cells of Cajal in the human stomach: distribution and relationship with enteric innervation // *Histol. Histopathol.* — 2004. — Vol. 19. — P. 1153.

Inui A., Asakawa A., Bowers C.Y., Mantovani G. Ghrelin, appetite, and gastric motility: the emerging role of the stomach as an endocrine organ // *FASEB J.* — 2004. — Vol. 18. — P. 439–456.

Ishiguchi T., Takahashi T., Itoh H., Owyang C. Nitroergic and purinergic regulation of the rat pylorus // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2000. — Vol. 279. — P. G740.

Ittmann P.I., Amarnath R., Berseth C.L. Maturation of antroduodenal motor activity in preterm and term infants // *Dig. Dis. Sci.* — 1992. — Vol. 37. — P. 14.

Jahnberg T., Abrahamsson H., Jansson G., Martinson J. Vagal gastric relaxation in the dog // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1977. — Vol. 12. — P. 221.

Janssen P., Tack J., Sifrim D. et al. Influence of 5-HT₁ receptor agonists on feline stomach relaxation // *Eur. J. Pharmacol.* — 2004. — Vol. 492. — P. 259.

Jin H.O., Lee K.Y., Chang T.M. et al. Secretin: a physiological regulator of gastric emptying and acid output in dogs // *Am. J. Physiol.* — 1994. — Vol. 267. — P. G702.

Kaji T., Takamatsu H., Kajiya H. Motility of the gastrointestinal tract and gallbladder during long-term total parenteral nutrition in dogs // *J. Parenteral Enteral Nutr.* — 2002. — Vol. 26. — P. 198.

Kaplan J.M., Siemers W.H., Smedh U., Schwartz G.J. et al. Gastric branch vagotomy and gastric emptying during and after intragastric infusion of glucose // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Corp. Physiol.* — 1997. — Vol. 273, Issue 5. — P. 1786–1792.

Katschinski M., Dahmen G., Reinshagen M. et al. Cephalic stimulation of gastrointestinal secretory and motor responses in humans // *Gastroenterology*. — 1992. — Vol. 103. — P. 383.

Keinke O., Schemann M., Ehrlein H.J. Mechanical factors regulating emptying of viscous nutrient meals // *Q. J. Exp. Physiol.* — 1984. — Vol. 69. — P. 781.

Kelly K.A. Gastric emptying of liquids and solids: roles of proximal and distal stomach // *Am. J. Physiol.* — 1980. — Vol. 239. — P. G71.

Kiely J.M., Noh J.H., Graewin S.J. et al. Altered intestinal motility in leptin-deficient obese mice // *J. Surg. Res.* — 2005. — Vol. 124. — P. 98.

Kihara N., Fujimura M., Yamamoto I. et al. Effect of central and peripheral urocortin on fed and fasted gastroduodenal motor activity in conscious rats // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2001. — Vol. 280. — P. G406.

Kim T., La J., Lee J., Yang I. Effects of nitric oxide on slow waves and spontaneous contraction of guinea pig gastric antral circular muscle // *J. Pharmacol. Sci.* — 2003. — Vol. 92. — P. 337.

Kim T.W., Beckett E.A., Hanna R. et al. Regulation of pacemaker frequency in the murine gastric antrum // *J. Physiol.* — 2002. — Vol. 538. — P. 145.

Kim T.W., Koh S.D., Ordog T. et al. Muscarinic regulation of pacemaker frequency in murine gastric interstitial cells of Cajal // *J. Physiol.* — 2003. — Vol. 546. — P. 415.

King P.M., Adam R.D., Pryde A. et al. Relationships of human antroduodenal motility and transpyloric fluid movement: non-invasive observations with real-time ultrasound // *Gut*. — 1984. — Vol. 25. — P. 1384.

Kitazawa T., De Smet B., Verbeke K. et al. Gastric motor effects of peptide and non-peptide ghrelin agonists in mice in vivo and in vitro // *Gut*. — 2005. — Vol. 54. — P. 1078.

Kitazawa T., Smet B., De, Verbeke K., Depoortere I. et al. Gastric motor effects of peptide and non-peptide ghrelin agonists in mice in vivo and in vitro // *Gut*. — 2005. — Vol. 54. — P. 1078–1084.

Kito Y., Suzuki H., Edwards F.R. Properties of unitary potentials recorded from myenteric interstitial cells of Cajal distributed in the guinea-pig gastric antrum // *J. Smooth Muscle Res.* — 2002. — Vol. 38. — P. 165.

Knight L.C., Parkman H.P., Brown K.L. et al. Delayed gastric emptying and decreased antral contractility in normal premenopausal women compared with men // *Am. J. Gastroenterol.* — 1997. — Vol. 92. — P. 968.

Knox M.T., Mallinson C.N. Gastric emptying of fat in patients with pancreatitis // *Rendiconti di Gastroenterologia*. — 1971. — Vol. 3. — P. 115.

Kobashi M., Furudono Y., Matsuo R., Yamamoto T. Central orexin facilitates gastric relaxation and contractility in rats // *Neurosci. Lett.* — 2002. — Vol. 332. — P. 171.

Kobashi M., Koga T., Mizutani M., Matsuo R. Suppression of vagal motor activities evokes laryngeal afferent-mediated inhibition of gastric motility // *Am. J. Physiol. Regul. Integ. Comp. Physiol.* — 2002. — Vol. 282. — P. R818.

Kobashi M., Mizutani M., Matsuo R. Water stimulation of the posterior oral cavity induces inhibition of gastric motility // *Am. J. Physiol. Regul. Integ. Comp. Physiol.* — 2000. — Vol. 279. — P. R778.

Kobayashi S., Iwanaga T., Fujita T., Yanaihara N. Do enterochromaffin (EC) cells contain motilin? // *Arch. Histol. Japan.* — 1980. — Vol. 43. — P. 85.

Konturek J.W., Fischer H., Gromotka P.M. et al. Endogenous nitric oxide in the regulation of gastric secretory and motor activity in humans // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 1999. — Vol. 13, N 12. — P. 1683–1691.

Konturek J.W., Thor P., Maczka M. et al. Role of cholecystokinin in the control of gastric emptying and secretory response to a fatty meal in normal subjects and duodenal ulcer patients // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1994. — Vol. 29. — P. 583.

Kroop H.S., Long W.B., Alavi A., Hansell J.R. Effect of water and fat on gastric emptying of solid meals // *Gastroenterology.* — 1979. — Vol. 77. — P. 997.

Krowicki Z.K., Burmeister M.A., Berthoud H.R. et al. Orexins in rat dorsal motor nucleus of the vagus potently stimulate gastric motor function // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2002. — Vol. 283. — P. G465.

Kuiken S.D., Tytgat G.N., Boeckxstaens G.E. Role of endogenous nitric oxide in regulating antropyloroduodenal motility in humans // *Am. J. Gastroenterol.* — 2002. — Vol. 97. — P. 1661.

Lammers W.J., Slack J.R., Stephen B., Pozzan O. The spatial behavior of spike patches in the feline gastroduodenal junction in vitro // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2000. — Vol. 12. — P. 467.

Landers B.R., Devitt P.G., Jamieson G.G. Effect of duodenal amino acid infusion on gastric emptying in pigs // *Am. J. Physiol.* — 1990. — Vol. 259. — P. G676.

Lavigne M.E., Wiley Z.D., Martin P. et al. Gastric, pancreatic and biliary secretion and the rate of gastric emptying after parietal cell vagotomy // *Am. J. Surg.* — 1979. — Vol. 138. — P. 644.

Lee J, Murr M., Foley M.K., Sarr M.G. Role of the vagal branches to the proximal stomach in mediating gastric distention-induced disruption of canine interdigestive upper gut motility // *J. Surg. Res.* — 1995. — Vol. 58. — P. 576.

Lee K.J., Vos R., Janssens J., Tack J. Differences in the sensorimotor response to distention between the proximal and distal stomach in humans // *Gut.* — 2004. — Vol. 53. — P. 938.

Lee K.J., Vos R., Janssens J., Tack J. Influence of duodenal acidification on the sensorimotor function of the proximal stomach in humans // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2004. — Vol. 286. — P. G278.

Lee K.J., Vos R., Tack J. Effects of capsaicin on the sensorimotor function of the proximal stomach in humans // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2004. — Vol. 19. — P. 415.

Lee K.Y., Chang T.M., Chey W.Y. Effect of rabbit antimotilin serum on myoelectric activity and plasma motilin concentrations in fasting dog // *Am. J. Physiol.* — 1983. — Vol. 245. — P. G547.

Leek B.F. Abdominal and pelvic visceral receptors // *Br. Med. Bull.* — 1977. — Vol. 33. — P. 163.

Lefebvre R.A., Dick J.M., Guerin S., Malbert C.H. Involvement of NO in gastric emptying of semi-solid meal in conscious pigs // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2005. — Vol. 17. — P. 229.

Lei Y., Zhu H., Xing J., Chen J.D. Rectal distention modulates canine gastric tone and accommodation // *Dig. Dis. Sci.* — 2005. — Vol. 50. — P. 2134.

Lenz H.J. Neurohumoral pathways mediating stress-induced changes in rat gastrointestinal transit // *Gastroenterology.* — 1989. — Vol. 97. — P. 216.

Levin F., Edholm T., Schmidt P.T. et al. Ghrelin stimulates gastric emptying and hunger in normal-weight humans // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2006. — Vol. 91. — P. 3296.

Lewis M.W., Hermann G.E., Rogers R.C., Travagli R.A. In vitro and in vivo analysis of the effects of corticotropin releasing factor on rat dorsal vagal complex // *J. Physiol.* — 2002. — Vol. 543. — P. 135.

Liddle R.A., Gertz B.J., Kanayama S. et al. Effects of a novel cholecystokinin (CCK) receptor antagonist, MK-329, on gallbladder contraction and gastric emptying in humans. Implications for the physiology of CCK // *J. Clin. Invest.* — 1989. — Vol. 84. — P. 1220.

Lin H.C., Doty J.E., Reedy T.J., Meyer J.H. Inhibition of gastric emptying by acids depends on pH, titratable acidity, and length of intestine exposed to acid // *Am. J. Physiol.* — 1990. — Vol. 259. — P. G1025.

Lin H.C., Doty J.E., Reedy T.J., Meyer J.H. Inhibition of gastric emptying by sodium oleate depends on length of intestine exposed to nutrient // *Am. J. Physiol.* — 1990. — Vol. 259. — P. G1031.

Lin H.C., Elashoff J.D., Gu Y.G., Meyer J.H. Nutrient feedback inhibition of gastric emptying plays a larger role than osmolarity dependent duodenal resistance // *Am. J. Physiol.* — 1993. — Vol. 265. — P. G672.

Lin H.C., Kim B.H., Doty J.E., Meyer J.H. Meal volume accelerated gastric emptying of liquids but not solids (abstract) // *Gastroenterology.* — 1990. — Vol. 98. — P. A371.

Lin H.C., Kim B.H., Elashoff J.D. et al. Gastric emptying of solid food is most potently inhibited by carbohydrate in the canine distal ileum // *Gastroenterology.* — 1992. — Vol. 102. — P. 793.

Lind J.F., Duthie H.I., Schlegel J.F., Code C.F. Motility of the gastric fundus // *Am. J. Physiol.* — 1961. — Vol. 201. — P. 197.

Little T.J., Feltrin K.L., Horowitz M. et al. Dose-related effects of lauric acid on antropyloroduodenal motility, gastrointestinal hormone release, appetite, and energy intake in healthy men // *Am. J. Physiol. Regul. Integ. Comp. Physiol.* — 2005. — Vol. 289. — P. R1090.

Lopez Y., Fioramonti J., Bueno L. Central and peripheral control of postprandial pyloric motility by endogenous opiates and cholecystokinin in dogs // *Gastroenterology.* — 1991. — Vol. 101. — P. 1249.

Lu Y., Owyang C. Secretin at physiological doses inhibits gastric motility via a vagal afferent pathway // *Am. J. Physiol.* — 1995. — Vol. 268. — P. G1012.

Lu Y.X., Owyang C. Duodenal acid-induced gastric relaxation is mediated by multiple pathways // *Am. J. Physiol.* — 1999. — Vol. 276. — P. G1501.

Maddern G.J., Jamieson G.G. Fundoplication enhances gastric emptying // *Ann. Surg.* — 1985. — Vol. 201. — P. 296.

Malagelada J.R., Rees W.D.W., Mazzotta L.J., Go V.L.W. Gastric motor abnormalities in diabetic and postvagotomy gastroparesis: effect of metoclopramide and bethanechol // *Gastroenterology.* — 1980. — Vol. 78. — P. 286.

Malbert C.H., Mathis C., Laplace J.P. Vagal control of pyloric resistance // *Am. J. Physiol.* — 1995. — Vol. 269. — P. G558.

Malbert C.H., Mathis C. Antropyloric modulation of transpyloric flow of liquids in pigs // *Gastroenterology.* — 1994. — Vol. 107. — P. 37.

Malfertheiner P., Sarr M.G., DiMagno E.P. Role of the pancreas in the control of interdigestive gastrointestinal motility // *Gastroenterology.* — 1989. — Vol. 96. — P. 200.

Malfertheiner P., Sarr M.G., Spencer M.P., DiMagno E.P. Effect of duodenectomy on interdigestive pancreatic secretion, gastrointestinal motility, and hormones in dogs // *Am. J. Physiol.* — 1989. — Vol. 257. — P. G415.

Martinez V., Cuttitta F., Tache Y. Central action of adrenomedullin to inhibit gastric emptying in rats // *Endocrinology.* — 1997. — Vol. 138. — P. 3749.

Martinez V., Wang L., Tache Y. Proximal colon distension induces Fos expression in the brain and inhibits gastric emptying through capsaicin-sensitive pathways in conscious rats // *Brain Res.* — 2006. — Vol. 1086. — P. 168.

- Martinez V., Wang L.X., Tache Y. Central T.R.H. receptor 1 antisense blocks cold-induced gastric emptying but not brain c-Fos induction // *Peptides*. — 2001. — Vol. 22. — P. 81.
- Masclee A.A., Gielkens H.A., Lam W.F. et al. Effects of parenteral nutrients on gastrointestinal motility and secretion // *Scand. J. Gastroenterol. Suppl.* — 1996. — Vol. 218. — P. 50.
- Mayer E.A., Thomson J.B., Jehn D. et al. Gastric emptying of solid food and pancreatic and biliary secretions after solid meals in patients with nonresective ulcer surgery // *Gastroenterology*. — 1984. — Vol. 87. — P. 1264.
- Mazet B., Raynier C. Interstitial cells of Cajal in the guinea pig gastric antrum: distribution and regional density // *Cell Tissue Res.* — 2004. — Vol. 316. — P. 23.
- McHugh P.R., Moran T.H. Calories and gastric emptying: a regulatory capacity with implications for feeding // *Am. J. Physiol.* — 1979. — Vol. 236. — P. R254.
- McLaughlin J.T., Troncon L.E.A., Barlow J., Heggie L.J. et al. Evidence for a lipid specific effect in nutrient induced human proximal gastric relaxation // *Gut*. — 1998. — Vol. 43. — P. 248–251.
- Mellander A., Mattsson A., Svennerholm A.M., Sjovall H. Relationship between interdigestive motility and secretion of immunoglobulin A in human proximal small intestine // *Dig. Dis. Sci.* — 1997. — Vol. 42. — P. 554.
- Melone J., Mei N. Intestinal effects of the products of lipid digestion on gastric electrical activity in the cat. Possible involvement of vagal intestinal receptors sensitive to lipids // *Gastroenterology*. — 1991. — Vol. 100. — P. 380.
- Meyer B., Beglinger C., Neumayer M., Stadler G.A. Physical characteristics of indigestible solids affect emptying from the fasting stomach // *Gut*. — 1989. — Vol. 30. — P. 1526.
- Meyer B.M., Werth B.A., Beglinger C. et al. Role of cholecystokinin in regulation of gastrointestinal motor functions // *Lancet*. — 1989. — Vol. 2. — P. 12.
- Meyer J.H., Elashoff J.D., Domeck M. et al. Control of canine gastric emptying of fat by lipolytic products // *Am. J. Physiol.* — 1994. — Vol. 266. — P. G1017.
- Meyer J.H., Elashoff J.D., Lake R. Gastric emptying of indigestible versus digestible oils and solid fats in normal humans // *Dig. Dis. Sci.* — 1999. — Vol. 44. — P. 1076.
- Meyer J.H., Thomson J.B., Cohen M.B. et al. Sieving of food by the canine stomach and sieving after gastric surgery // *Gastroenterology*. — 1979. — Vol. 76. — P. 804.
- Miller J., Kauffman G., Elashoff J. et al. Search for resistances controlling gastric emptying of liquid meals // *Am. J. Physiol.* — 1981. — Vol. 241. — P. G403.
- Miller P., Roy A., St.-Pierre S. et al. Motilin receptors in the human antrum // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2000. — Vol. 278. — P. G18.
- Misu N., Kamiya T., Kobayashi Y. et al. Effects of oral glucose intake on gastric myoelectrical activity and gastric emptying // *J. Smooth Muscle Res.* — 2004. — Vol. 40. — P. 169–176.
- Miyasaka K., Ohta M., Kanai S. et al. Enhanced gastric emptying of a liquid gastric load in mice lacking cholecystokinin-B receptor: a study of CCK-A, B, and AB receptor gene knockout mice // *J. Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 39. — P. 319.
- Mochiki E., Inui A., Satoh M. et al. Motilin is a biosignal controlling cyclic release of pancreatic polypeptide via the vagus in fasted dogs // *Am. J. Physiol.* — 1997. — Vol. 272. — P. G224.
- Modlin I.M., Sachs J. *Acid Related Diseases. Biology and Treatment.* — Konstanz: Schnetztor-Verlag Gmbh, 1998. — 368 p.

Monnikes H., Schmidt B.G., Raybould H.E., Tache Y. CRF in the paraventricular nucleus mediates gastric and colonic motor response to restraint stress // *Am. J. Physiol.* — 1992. — Vol. 262. — P. G137.

Moore J.G., Christian P.E., Brown J.A. et al. Influence of meal weight and caloric content on gastric emptying of meals in man // *Dig. Dis. Sci.* — 1983. — Vol. 29. — P. 513.

Moore J.G., Christian P.E., Coleman R.E. Gastric emptying of varying meal weight and composition in man: evaluation by dual liquid- and solid-phase isotopic method // *Dig. Dis. Sci.* — 1981. — Vol. 26. — P. 16.

Moragas M., Azpiroz F., Pavia J., Malagelada J.R. Relations among intragastric pressure, postcibal perception, and gastric emptying // *Am. J. Physiol.* — 1993. — Vol. 264. — P. G1.

Morgan K.G., Szurszewski J.H. Mechanisms of phasic and tonic actions of pentagastrin on canine gastric smooth muscle // *J. Physiol.* — 1980. — Vol. 301. — P. 229.

Murray J., Du C., Ledlow A. et al. Nitric oxide: mediator of nonadrenergic noncholinergic nerve-induced responses of opossum esophageal muscle // *Am. J. Physiol.* — 1991. — Vol. 261. — P. G401.

Nagakura Y., Ito H., Kamato T. et al. Effect of a selective 5-HT₃ receptor agonist on gastric motility in fasted and fed dogs // *Eur. J. Pharmacol.* — 1997. — Vol. 327. — P. 189.

Nagell C.F., Wettergren A., Pedersen J.F. et al. Glucagon-like peptide-2 inhibits antral emptying in man, but is not as potent as glucagonlike peptide-1 // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 39. — P. 353.

Nakade Y., Tsuchida D., Fukuda H. et al. Restraint stress delays solid gastric emptying via a central CRF and peripheral sympathetic neuron in rats // *Am. J. Physiol. Regul. Integ. Comp. Physiol.* — 2005. — Vol. 288. — P. R427.

Nakade Y., Tsukamoto K., Pappas T.N., Takahashi T. Central glucagon like peptide-1 delays solid gastric emptying via central CRF and peripheral sympathetic pathway in rats // *Brain Res.* — 2006. — Vol. 1111. — P. 117.

Nakae Y., Kagaya M., Takagi R. et al. Cold pain prolongs gastric emptying of liquid but not solid meal: an electrical impedance tomography (EIT) study // *J. Gastroenterol.* — 2000. — Vol. 35. — P. 593.

Nakae Y., Onouchi H., Kagaya M., Kondo T. Effects of aging and gastric lipolysis on gastric emptying of lipid in liquid meal // *J. Gastroenterol.* — 1999. — Vol. 34. — P. 445.

Nakamura H., Asano T., Haruta K., Takeda K. Gastrointestinal motor inhibition by exogenous human, salmon, and eel calcitonin in conscious dogs // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* — 1995. — Vol. 73. — P. 43.

Naslund E., Ehrstrom M., Ma J. et al. Localization and effects of orexin on fasting motility in the rat duodenum // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2002. — Vol. 282. — P. G470.

Nilsson B.I., Svenberg T., Tollstrom T. et al. Relationship between interdigestive gallbladder emptying, plasma motilin and migrating motor complex in man // *Acta Physiol. Scand.* — 1990. — Vol. 139. — P. 55.

Oberle R.L., Chen T.S., Lloyd C. et al. The influence of the interdigestive migrating myoelectric complex on the gastric emptying of liquids // *Gastroenterology.* — 1990. — Vol. 99. — P. 1275.

Ohta T., Ito S., Ohga A. Co-release of PHI and VIP in dog stomach by peripheral and central vagal stimulation // *Br. J. Pharmacol.* — 1990. — Vol. 100. — P. 231.

Okano H., Saeki S., Inui A. et al. Effect of synthetic prostaglandin E1 analog (ornoprostil) on gastric emptying and pancreatic polypeptide release after solid-meal ingestion in man // *Dig. Dis. Sci.* — 1991. — Vol. 36. — P. 47.

Orihata M., Sarna S.K. Inhibition of nitric oxide synthase delays gastric emptying of solid meals // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 1994. — Vol. 271. — P. 660.

Orihata M., Sarna S.K. Nitric oxide mediates mechano- and chemoreceptor-activated intestinal feedback control of gastric emptying // *Dig. Dis. Sci.* — 1996. — Vol. 41. — P. 1303.

Owyang C., Hasler W.L. Physiology and Pathophysiology of the Interstitial Cells of Cajal: From Bench To Bedside: VI. Pathogenesis and therapeutic approaches to human gastric dysrhythmias // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2002. — Vol. 283, Issue 1. — P. 8–15.

Ozaki H., Blondfield D.P., Hori M. et al. Spontaneous release of nitric oxide inhibits electrical, Ca^{2+} and mechanical transients in canine gastric smooth muscle // *J. Physiol.* — 1992. — Vol. 445. — P. 231.

Pallotta N., Cicala M., Frandina C., Corazzari E. Antro-pyloric contractile patterns and transpyloric flow after meal ingestion in humans // *Am. J. Gastroenterol.* — 1998. — Vol. 93. — P. 2513.

Park M.-I., Camilleri M. Gastric motor and sensory functions in obesity // *Obes. Res.* — 2005. — Vol. 13. — P. 491–500.

Parkmana H.P., Tratea D.M., Knight L.C. et al. Cholinergic effects on human gastric motility // *Gut.* — 1999. — Vol. 45. — P. 346–354.

Paterson C.A., Anvari M., Tougas G., Huizinga J.D. Nitrgenic and cholinergic vagal pathways involved in the regulation of canine proximal gastric tone: an in vivo study // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2000. — Vol. 12. — P. 301.

Peeters T.L. Central and peripheral mechanisms by which ghrelin regulates gut motility // *J. Physiol. Pharmacol.* — 2003. — Vol. 54 (Suppl. 4). — P. 95–103.

Penagini R., Carmagnola S., Cantu P. et al. Mechanoreceptors of the proximal stomach: role in triggering lower esophageal sphincter relaxation // *Gastroenterology.* — 2004. — Vol. 126. — P. 49.

Petring O.U., Sloth Madsen P. Experimental ischaemic tourniquet pain delays gastric emptying of semi-solids in healthy volunteers // *Acta Anaesthesiol. Scand.* — 1991. — Vol. 35. — P. 293.

Petring O.U. The effect of phentolamine on basal and pethidine-induced inhibition of gastric emptying in healthy volunteers // *Br. J. Clin. Pharmacol.* — 1989. — Vol. 28. — P. 409.

Plourde V., Quintero E., Suto G. et al. Delayed gastric emptying induced by inhibitors of nitric oxide synthase in rats // *Eur. J. Pharmacol.* — 1994. — Vol. 256. — P. 125.

Porcher C., Peinnequin A., Pellissier S. et al. Endogenous expression and in vitro study of CRF-related peptides and CRF receptors in the rat gastric antrum // *Peptides.* — 2006. — Vol. 27. — P. 1464.

Publicover N.G., Sanders K.M. Myogenic regulation of propagation in gastric smooth muscle // *Am. J. Physiol.* — 1985. — Vol. 248. — P. G512.

Qian L., Orr W.C., Chen J.D. Inhibitory reflexive effect of rectal distention on postprandial gastric myoelectrical activity // *Dig. Dis. Sci.* — 2002. — Vol. 47. — P. 2473.

Quintana E., Hernandez C., Alvarez-Barrientos A. et al. Synthesis of nitric oxide in postganglionic myenteric neurons during endotoxemia: implications for gastric motor function in rats // *FASEB J.* — 2004. — Vol. 18. — P. 531.

Rao S.S., Kumar A., Harris B. et al. Investigation of the fundo-antral reflex in human beings // *World J. Gastroenterol.* — 2005. — Vol. 11. — P. 6676.

Rao S.S., Vemuri S., Harris B., Schulze K. Fundic balloon distension stimulates antral and duodenal motility in man // *Dig. Dis. Sci.* — 2002. — Vol. 47. — P. 1015.

Raybould H.E., Glatzle J., Robin C. et al. Expression of 5-HT₃ receptors by extrinsic duodenal afferents contribute to intestinal inhibition of gastric emptying // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2003. — Vol. 284. — P. G367.

Raybould H.E., Holzer P., Thieffn G. et al. Vagal afferent innervation and regulation of gastric function // *Sensory Nerves and Neuropeptides in Gastroenterology* / Ed. M. Costa. — New York: Plenum, 1991. — P. 109.

Raybould H.E., Tache Y. Cholecystokinin inhibits gastric motility and emptying via a capsaicin-sensitive vagal pathway in rats // *Am. J. Physiol.* — 1988. — Vol. 255. — P. G242.

Raybould H.E. Capsaicin-sensitive vagal afferents and CCK in inhibition of gastric motor function induced by intestinal nutrients // *Peptides.* — 1991. — Vol. 12. — P. 1279.

Read N.W., Houghton L.A. Physiology of gastric emptying and pathophysiology of gastroparesis // *Gastroenterol. Clin. North Am.* — 1989. — Vol. 18. — P. 359.

Savoie G., Savoie-Collet C., Smout A. Determinants of transpyloric fluid transport: a study using combined real-time ultrasound, manometry, and impedance recording // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2003. — Vol. 284. — P. G663.

Rees W.D.W., Malagelada J.R., Miller L.J., Go V.L.W. Human interdigestive and postprandial gastrointestinal motor and gastrointestinal hormone patterns // *Dig. Dis. Sci.* — 1982. — Vol. 27. — P. 321.

Reiche D., Michel K., Pfannkuche H., Schemann M. Projections and neurochemistry of interneurons in the myenteric plexus of the guinea-pig corpus // *Neurosci. Lett.* — 2000. — Vol. 295. — P. 109.

Rhie J.K., Hayashi Y., Welage L.S. et al. Drug marker absorption in relation to pellet size, gastric motility and viscous meals in humans // *Pharm. Res.* — 1998. — Vol. 15. — P. 233.

Rich A., Hanani M., Ermilov L.G. et al. Physiological study of interstitial cells of Cajal identified by vital staining // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2002. — Vol. 14. — P. 189.

Rodriguez-Membrilla A., Martinez V., Jimenez M. et al. Is nitric oxide the final mediator regulating the migrating motor complex cycle? // *Am. J. Physiol.* — 1995. — Vol. 268. — P. G207.

Rodriguez-Membrilla A., Vergara P. Endogenous CCK disrupts the MMC pattern via capsaicin-sensitive vagal afferent fibers in the rat // *Am. J. Physiol.* — 1997. — Vol. 272. — P. G100.

Sadik R., Abrahamsson H., Stotzer P.O. Gender differences in gut transit shown with a newly developed radiological procedure // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2003. — Vol. 38. — P. 36.

Sanders K.M., Publicover N.G. Excitation-contraction coupling in gastric muscles // *Dig. Dis. Sci.* — 1994. — Vol. 39, N 12. — Suppl. — P. 69S.

Sarnelli G., Sifrim D., Janssens J., Tack J. Influence of sildenafil on gastric sensorimotor function in humans // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2004. — Vol. 287. — P. G988.

Schindlbeck N.E., Heinrich C., Muller-Lissner S.A. Relation between fasting antroduodenal motility and transpyloric fluid movements // *Am. J. Physiol.* — 1989. — Vol. 257. — P. G198.

Schirra J., Nicolaus M., Roggel R. et al. Endogenous glucagon-like peptide 1 controls endocrine pancreatic secretion and antro-pyloroduodenal motility in humans // *Gut*. — 2006. — Vol. 55. — P. 243.

Schulze-Delrieu K., Ehrlein H.J., Blum A.L. Mechanics of the pylorus // *Gastric and Gastrointestinal Motility* / Eds L.M.A. Akkermans, A.G. Johnson, N.W. Read. — New York: Praeger, 1984. — P. 87.

Schulze-Delrieu K., Herman R.J., Shirazi S.S., Brown B.P. Contractions move contents by changing the configuration of the isolated cat stomach // *Am. J. Physiol.* — 1998. — Vol. 274. — P. G359.

Schulze-Delrieu K., Wall J.P. Determinants of flow across isolated gastroduodenal junctions of cats and rabbits // *Am. J. Physiol.* — 1983. — Vol. 245. — P. G257.

Schulze-Delrieu K., Wright B., Brown C.K., Shirazi S.S. The emptying of liquids by the cat stomach as a function of pyloric resistance // *Am. J. Physiol.* — 1986. — Vol. 249. — P. G725.

Schuster M.M., Crowell M.D., Koch K.L. *Gastrointestinal Motility in Health and Disease* (Sec. ed.). — Hamilton; London: BC Decker Inc, 2002. — 472 p.

Schuurkes J.A., Meulemans A.L. Nitric oxide and gastric relaxation // *Dig. Dis. Sci.* — 1994. — Vol. 39, N 12. — Suppl. — P. 79S.

Schwartz G.J., Moran T.H. Duodenal nutrient exposure elicits nutrient-specific gut motility and vagal afferent signals in rat // *Am. J. Physiol.* — 1998. — Vol. 274. — P. R1236.

Schwizer W., Fraser R., Borovicka J. et al. Measurement of proximal and distal gastric motility with magnetic resonance imaging // *Am. J. Physiol.* — 1996. — Vol. 271. — P. G217.

Shafer R.B., Levine A.S., Marlette J.M., Moreley J.E. Do calories, osmolality, or calcium determine gastric emptying? // *Am. J. Physiol.* — 1985. — Vol. 248. — P. R479.

Shi G, Leray V., Scarpignato C. et al. Specific adaptation of gastric emptying to diets with differing protein content in the rat: is endogenous cholecystokinin implicated? // *Gut*. — 1997. — Vol. 41. — P. 612.

Shibata C., Naito H., Ueno T. et al. Intraduodenal capsaicin inhibits gastric migrating motor complex via an extrinsic neural reflex in conscious dogs // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2002. — Vol. 14. — P. 543.

Shibata C., Sasaki I., Naito H. et al. Effects of substance P on gastric motility differ depending on the sites and vagal innervation in conscious dogs // *Tohoku J. Exp. Med.* — 1994. — Vol. 174. — P. 119.

Shinohara H., Williams C., Yakabe T., Koldovsky O. Epidermal growth factor delays gastric emptying and small intestinal transit in suckling rats // *Pediatr. Res.* — 1996. — Vol. 39. — P. 281.

Siadati M., Sarr M.G. Role of extrinsic innervation in release of motilin and patterns of upper gut canine motility // *J. Gastrointest. Surg.* — 1998. — Vol. 2. — P. 363.

Siadati M.R., Murr M.M., Foley M.K. et al. *In situ* neural isolation of the entire canine upper gut: effects on fasting and fed motility patterns // *Surgery*. — 1997. — Vol. 121. — P. 174.

Siegel J.A., Urbain J.L., Adler L.P. et al. Biphasic nature of gastric emptying // *Gut*. — 1989. — Vol. 29. — P. 85.

Sirois P.J., Amidon G.L., Meyer J.H. et al. Size and density discrimination of nondigestible solids during gastric emptying in the canine. A hydrodynamic correlation // *Am. J. Physiol.* — 1990. — Vol. 258. — P. G65.

Smedh U., Hakansson M.L., Meister B., Uvnas-Moberg K. Leptin injected into the fourth ventricle inhibits gastric emptying // *Neuroreport*. — 1998. — Vol. 9. — P. 297.

Smedh U., Kaplan J.M., Uvnas-Moberg K. Corticotropin-releasing factor-induced suppression of gastric emptying in the rat is blocked by cyclo(7-aminoheptanoyl-phe-D-TRP-LYS-THR[BZL]), an in vivo somatostatin antagonist // *Neurosci. Lett.* — 1999. — Vol. 260. — P. 41–44.

Smedh U., Moran T.H. The dorsal vagal complex as a site for cocaine and amphetamine-regulated transcript peptide to suppress gastric emptying // *Am. J. Physiol. Regul. Integ. Comp. Physiol.* — 2006. — Vol. 291. — P. R124.

Smout A.J.P.M., Akkermans L.M.A. Normal and Disturbed Motility of the Gastrointestinal Tract. — Wrightson Biomedical Publishing Ltd, 1992. — P. 313.

Sobriera L.F., Zucoloto S., Garcia S.B., Troncon L.E. Effects of myenteric denervation on gastric epithelial cells and gastric emptying // *Dig. Dis. Sci.* — 2002. — Vol. 47. — P. 2493.

Song G., David G., Hirst S. et al. Regional variation in ICC distribution, pacemaking activity and neural responses in the longitudinal muscle of the murine stomach // *J. Physiol.* — 2005. — Vol. 564. — P. 523.

Spiegel T.A., Fried H., Hubert C.D. et al. Effects of posture on gastric emptying and satiety rating after a nutritive liquid and solid meal // *Am. J. Physiol. Regul. Integ. Comp. Physiol.* — 2000. — Vol. 279. — P. R684.

Stacher G., Bergmann H., Schneider C. et al. Effects of the 5-HT₃ receptor antagonist ICS 205–930 on fat-delayed gastric emptying and antral motor activity // *Br. J. Clin. Pharmacol.* — 1990. — Vol. 30. — P. 41.

Stein J., Zeusem S., Uphoff K., Laube H. Effects of prostaglandins and indomethacin on gastric emptying in the rat // *Prostaglandins*. — 1994. — Vol. 47. — P. 31.

Stemper T.J., Cooke A.R. Effect of a fixed pyloric opening on gastric emptying in the cat // *Am. J. Physiol.* — 1976. — Vol. 230. — P. 813.

Stotzer P.O., Abrahamsson H. Human postprandial gastric emptying of indigestible solids can occur unrelated to antral phase III // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2000. — Vol. 12. — P. 415.

Straathof J.W., Mearadji B., Lamers C.B., Masclee A.A. Effect of CCK on proximal gastric motor function in humans // *Am. J. Physiol.* — 1998. — Vol. 274. — P. G939.

Su Y.C., Doran S., Wittert G. et al. Effects of exogenous corticotropin-releasing factor on antropyloroduodenal motility and appetite in humans // *Am. J. Gastroenterol.* — 2002. — Vol. 97. — P. 49.

Sun W.M., Doran S., Lingenfelter T. et al. Effects of glyceryl trinitrate on the pyloric motor response to intraduodenal triglyceride infusion in humans // *Eur. J. Clin. Invest.* — 1996. — Vol. 26. — P. 657.

Suto G., Kiraly A., Tache Y. Interleukin-1 β inhibits gastric emptying in rats: mediation through prostaglandin and corticotropin-releasing factor // *Gastroenterology*. — 1994. — Vol. 106. — P. 1568.

Symonds E., Butler R., Omari T. The effect of the GABAB receptor agonist baclofen on liquid and solid gastric emptying in mice // *Eur. J. Pharmacol.* — 2003. — Vol. 470. — P. 95.

Szurszewski J.H. Electrical basis of gastrointestinal motility // *Physiology of the Gastrointestinal Tract* / Ed. L.R. Johnson. — New York: Raven, 1981. — P. 1435.

Tache Y., Yang H., Miampamba M. et al. Role of brainstem TRH/TRHR1 receptors in the vagal gastric cholinergic response to various stimuli including sham-feeding // *Auton. Neurosci.* — 2006. — Vol. 125. — P. 42.

Tack J., Demedts I., Meulemans A. et al. Role of nitric oxide in the gastric accommodation reflex and in meal induced satiety in humans // *Gut*. — 2002. — Vol. 51. — P. 219.

Tack J., Depoortere I., Bisschops R. et al. Influence of ghrelin on interdigestive gastrointestinal motility in humans // *Gut*. — 2006. — Vol. 55. — P. 327.

Tack J. Georges Brohee Prize 1994. Motilin and the enteric nervous system in the control of interdigestive and postprandial gastric motility // *Acta Gastroenterol. Belg.* — 1995. — Vol. 58. — P. 21.

Tanaka T., Mizumoto A., Mochiki E. et al. Relationship between intraduodenal 5-hydroxytryptamine release and interdigestive contractions in dogs // *J. Smooth Muscle Res.* — 2004. — Vol. 40. — P. 75.

Tanaka T., Mizumoto A., Itoh Z. Effect of nitric oxide synthase inhibitor on the digestive system measured by simultaneous monitoring of gastric motility, gastric emptying activity and postprandial pancreaticobiliary secretion in dogs // *Exp. Anim.* — 2005. — Vol. 54, N 4. — P. 309–317.

Telford G.L., Condon R.E., Szurszewski J.H. Opioid receptors and the initiation of migrating myoelectric complexes in dogs // *Am. J. Physiol.* — 1989. — Vol. 256. — P. G72.

Thomas J.E. Mechanics and regulation of gastric emptying // *Physiol. Rev.* — 1957. — Vol. 37. — P. 453.

Torgersen J. The muscular build and movements of the stomach and duodenal bulb // *Acta Radiol. Suppl.* — 1942. — Vol. 45. — P. 1.

Tougas G., Allescher H.D., Dent J., Daniel E.E. Sensory nerves of the intestines: role in control of pyloric region of dogs // *Sensory Nerves and Neuropeptides in Gastroenterology*/ Eds M. Costa, C. Surrenti, S. Gorini et al. — New York: Plenum, 1991. — P. 199.

Tougas G., Anvari M., Dent J. et al. Relation of pyloric motility to pyloric opening and closure in healthy subjects // *Gut*. — 1992. — Vol. 33. — P. 466.

Tougas G., Eaker E.Y., Abell T.L. et al. Assessment of gastric emptying using a low fat meal: establishment of international control values // *Am. J. Gastroenterol.* — 2000. — Vol. 95. — P. 1456.

Touzeau P.L., Shea-Donohue T. Kappa agonists inhibit gastric emptying but not acid secretion in rhesus monkeys // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 1990. — Vol. 253. — P. 1010.

Treacy P.J., Jamieson G.G., Dent J. et al. Duodenal intramural nerves in control of pyloric motility and gastric emptying // *Am. J. Physiol.* — 1992. — Vol. 263. — P. G1.

Treacy P.J., Jamieson G.G., Dent J. Pyloric motor function during emptying of a liquid meal from the stomach in the conscious pig // *J. Physiol.* — 1990. — Vol. 422. — P. 523.

Tsuchida D., Fukuda H., Koda K. et al. Central effect of mu-opioid agonists on antral motility in conscious rats // *Brain Res.* — 2004. — Vol. 1024. — P. 244.

Ueki S., Matsunaga Y., Yoneta T. et al. Gastroprokinetic activity of nizatidine during the digestive state in the dog and rat // *Arzneim. Forsch.* — 1999. — Vol. 49. — P. 618.

Ueno T., Uemura K., Harris M.B. et al. Role of vagus nerve in postprandial antropyloric coordination in conscious dogs // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2005. — Vol. 288. — P. G487.

Urbain J.L., Siegel J.A., Charkes N.D. et al. The two-component stomach: effects of meal particle size on fundal and antral emptying // *Eur. J. Nucl. Med.* — 1989. — Vol. 15. — P. 254.

- Valenzuela J.E. Effect of intestinal hormones and peptides on intragastric pressure in dogs // *Gastroenterology*. — 1976. — Vol. 71. — P. 766.
- Vannucchi M.G., Zizzo M.G., Zardo C. et al. Ultrastructural changes in the interstitial cells of Cajal and gastric dysrhythmias in mice lacking full-length dystrophin (mdx mice) // *J. Cell. Physiol.* — 2004. — Vol. 199. — P. 293.
- Varga G., Liehr R.M., Scarpignato C., Coy D.H. Distinct receptors mediate gastrin-releasing peptide and neuromedin-b-induced delay of gastric emptying of liquids in rats // *Eur. J. Pharmacol.* — 1995. — Vol. 286. — P. 109.
- Verhagen M.A.M.T., Samson M., Smout A.J.P.M. Effects of intraduodenal glucose infusion on gastric myoelectrical activity and antropyloroduodenal motility // *Am. J. Physiol.* — 1998. — Vol. 274, N 6. — Pt 1. — P. 1033–1038.
- Vu M.K., Vecht J., Eddes E.H. et al. Antroduodenal motility in chronic pancreatitis: are abnormalities related to exocrine insufficiency? // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2000. — Vol. 278. — P. G458.
- Walsh J.H., Maxwell V., Ferrari J., Varner A.A. Bombesin stimulates human gastric function by gastrin-dependent and independent mechanisms // *Peptides*. — 1981. — Vol. 2(Suppl. 2). — P. 193.
- Wang F.B., Powley T.L. Topographic inventories of vagal afferents in gastrointestinal muscle // *J. Comp. Neurol.* — 2000. — Vol. 421. — P. 302.
- Wang L., Saint-Pierre D.H., Taché Y. Peripheral ghrelin selectively increases Fos expression in neuropeptide Y-synthesizing neurons in mouse hypothalamic arcuate nucleus // *Neurosci. Lett.* — 2002. — Vol. 325. — P. 47.
- Wang X.Y., Lammers W.J., Bercik P., Huizinga J.D. Lack of pyloric interstitial cells of Cajal explains distinct peristaltic motor patterns in stomach and small intestine // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2005. — Vol. 289. — P. G539.
- Watanabe T., Tomomasa T., Kaneko H. et al. Involvement of serotonin and nitric oxide in endotoxin-induced gastric motility changes in conscious rats // *Dig. Dis. Sci.* — 2002. — Vol. 47. — P. 1284.
- Wattchow D.A., Cass P.J., Furness J.B. Abnormalities of peptide-containing nerve fibers in infantile hypertensive pyloric stenosis // *Gastroenterology*. — 1987. — Vol. 92. — P. 443.
- Weiner K., Graham L.S., Reedy T. et al. Simultaneous gastric emptying of two solid foods // *Gastroenterology*. — 1981. — Vol. 81. — P. 257.
- Weisbrodt N.W. Basic control mechanisms // *Gastric and Gastrointestinal Motility* / Eds L.M.A. Akkermans, A.G. Johnson, N.W. Read. — New York: Praeger, 1984. — P. 3.
- White W.O., Schwartz G.J., Moran T.H. Role of endogenous CCK in the inhibition of gastric emptying by peptone and Intralipid in rats // *Regul. Pept.* — 2000. — Vol. 88. — P. 47.
- Wilson P., Perdakis G., Hinder R.A. Prolonged ambulatory antroduodenal manometry in humans // *Am. J. Gastroenterol.* — 1994. — Vol. 89. — P. 1489.
- Won K.-J., Sanders K.M., Ward S.M. Interstitial cells of Cajal mediate mechanosensitive responses in the stomach // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. — 2005. — Vol. 102, N 41 — P. 14913–14918.
- Wood J.D. Neural mechanisms of gastro-duodenal coordination // *Gastro-Pyloroduodenal. Coordination* / Ed. J.M. Van Nueten et al. — Wrihston biomed Publ. Ltd, 1990. — P. 139–151.
- Woodtli W., Owyang C. Duodenal pH governs interdigestive motility in humans // *Am. J. Physiol.* — 1995. — Vol. 268. — P. G146.

Xu L., Depoortere I., Tomasetto C. et al. Evidence for the presence of motilin, ghrelin, and the motilin and ghrelin receptor in neurons of the myenteric plexus // *Regul. Pept.* — 2005. — Vol. 124. — P. 119–125.

Xu X., Brmning D., Rafiq A. et al. Effects of enhanced viscosity on canine gastric and intestinal motility // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2005. — Vol. 20. — P. 387.

Yamamoto O., Matsunaga Y., Haga N. et al. Inhibition of phase III activity by acidifying stomach in vagally denervated and innervated dogs with gastric pouches // *Gastroenterology.* — 1994. — Vol. 106, N 6. — P. 1533–1541.

Yamamoto O., Matsunaga Y., Haga N., Itoh Z. Yagovagal inhibition of motilin-induced phase III contractions by antral acidification in dog stomach // *Am. J. Physiol.* — 1994. — Vol. 267. — P. G129.

Yoshioka M., Ikeda T., Togashi H. et al. Effect of 5-hydroxytryptamine on gastric motility and efferent gastric vagus nerve activity in rats // *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* — 1990. — Vol. 70. — P. 3.

Young A.A., Gedulin B.R., Rink T.J. Dose-responses for the slowing of gastric emptying in a rodent model by glucagon-like peptide (7–36) NH₂, amylin, cholecystokinin, and other possible regulators of nutrient uptake // *Metabolism.* — 1996. — Vol. 45. — P. 1.

Yuan C.S., Attele A.S., Dey L., Xie J.T. Gastric effects of cholecystokinin and its interaction with leptin on brainstem neuronal activity in neonatal rats // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 2000. — Vol. 295. — P. 177.

Yuan P.Q., Kimura H., Million M. et al. Central vagal stimulation activates enteric cholinergic neurons in the stomach and VIP neurons in the duodenum in conscious rats // *Peptides.* — 2005. — Vol. 26. — P. 653.

Zai H., Haga N., Fujino M.A., Itoh Z. Effect of peptide YY on gastric motor and secretory activity in vagally innervated and denervated corpus pouch dogs // *Regul. Pept.* — 1996. — Vol. 61. — P. 181.

Zheng H., Berthoud H.R. Functional vagal input to gastric myenteric plexus as assessed by vagal stimulation-induced Fos expression // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2000. — Vol. 279. — P. G73.

Zittel T.T., Rothenhofer I., Meyer J.H., Raybould H.E. Small intestinal capsaicin-sensitive afferents mediate feedback inhibition of gastric emptying in rats // *Am. J. Physiol.* — 1994. — Vol. 267. — P. G1142.

2.3. ЭНДОКРИННАЯ ФУНКЦИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА И МЕСТО ЖЕЛУДКА В ЕЕ ОСУЩЕСТВЛЕНИИ

Эндокринная система ЖКТ (гастроэнтеропанкреатическая эндокринная система) является самым большим и сложным эндокринным органом в теле человека. В отличие от традиционных эндокринных органов, которые состоят из единой массы гормон-секретирующих клеток, источниками гастроинтестинальных гормонов являются одиночные эндокринные клетки и пептидергические нейроны, рассеянные по всему ЖКТ. Кроме того, эндокринные клетки обнаруживаются в других органах и системах, главным образом в структурах центральной и периферической нервной системы (в мозге обнаружен холецистокинин, в гипоталамусе и гипофизе — гастрин, секретин, VIP, мотилин и др.).

Таким образом, строго говоря, «кишечные» гормоны не являются субстанциями, относящимися только к ЖКТ. В настоящее время всю совокупность нейроэндокринных структур организма квалифицируют как *единую диффузную нейроэндокринную систему*, описанную Э. Пирсом в 1976 г. как APUD-система — от слов Amine Precursor Uptake and Decarboxylation (по способности клеток данной системы усваивать предшественники аминов, декарбоксилировать их и синтезировать амины, необходимые для образования регуляторных пептидов). Нейроэндокринные клетки, локализованные в желудке и кишечнике, имеют энтодермальное происхождение и распределены среди эпителиального пласта слизистой оболочки ЖКТ неравномерно. Особенно много данных клеток в проксимальном отделе тонкой кишки. Пептидергические нейроны имеют нейроэктодермальное происхождение, организованы в синцитий, который располагается в структуре слизистой оболочки и в паренхиматозных органах ЖКТ (Furness J. V., 2000). В зависимости от локализации тел нейроны делятся на экстрамуральные и интрамуральные. Тела нейронов парасимпатической системы лежат в продолговатом мозге, а тела нейронов симпатической системы — в различных симпатических ганглиях. Тела интрамуральных нейронов лежат в стенке кишки в автономных нервных сплетениях.

Функцией эндокриноцитов является синтез и секреция полипептидов, обладающих гормональным эффектом на работу органов пищеварения и их структуры. В меньшей степени данные субстанции оказывают системное действие, так как быстро инактивируются в печени или непосредственно в кровотоке.

Как указано выше, имеется несколько клеточных источников гормонов ЖКТ, представленных рассеянными эндокринными клетками и нейронами нервной системы ЖКТ. Оба типа клеток выполняют много функций:

- синтез пептидов;
- заключение гормонов в секреторные гранулы и их экзоцитоз;
- сфокусированное выделение секрета с помощью специальных отростков, непосредственно на клетку-исполнитель.

Э. Пирс ввел понятие APUD-системы поглощения и декарбоксилирования предшественников аминов, предполагая, что они, как и кишечные нейроны, произошли из нейроэктодермы. По современным данным, эндокринные клетки ЖКТ не являются производными последней (Roth K. A., Gordon J. I., 1990). Они, как и клетки панкреатических островков, являются производными энтодермы и имеют с последними сходные эмбриологические и эволюционные связи. Известно, что и клетки островков Лангерганса плода могут транзиторно синтезировать гастрин, секретин и YY-пептид, и данное сродство часто приводит к появлению в ПЖ гастрин-продуцирующей опухоли (гастриномы).

Эндокринные и энтерохромаффинные клетки происходят из той же полипотентной стволовой клетки, что и все эпителиальные клетки желудка и кишечника. Эндокринные клетки непрерывно дифференцируются, приобретают сложное строение и мигрируют из крипт на верхушки ворсинок.

Имеются данные, что фенотип кишечных нейронов больше всего зависит от влияния среды областей, куда они мигрируют в эмбриогенезе (LeDouarin N. M. et al., 1994). Взаимодействие и развитие эндокринных и нервных клеток в значительной степени зависит от мезенхимы. Факторы,

отвечающие за развитие и дифференцировку отдельных эндокринных клеток кишечника, к настоящему моменту плохо изучены.

Несмотря на различия в развитии, эндокринные клетки и пептидергические нейроны совместно используют многие биологические и биохимические механизмы, необходимые для синтеза и секреции полипептидов.

Эндокринные клетки (см. раздел 1.5.3.2) располагаются среди поверхностного эпителия и эпителия желез. Для всех эндокриноцитов типично наличие мембраны толщиной от 100 до 500 нм, которая связывает секреторные гранулы. Толщина мембраны зависит от секретируемого агента. Секреторные гранулы локализуются в основном около ядра клетки в области, обращенной к той части клетки, через которую осуществляется секреция (см. рис. 1.35–1.37). Группы клеток могут образовывать комплексы, имеющие интерстициальные, межклеточные щели или каналы, содержащие клеточные продукты.

Выделяют *открытые* и *закрытые* типы клеток, в зависимости от их связи с просветом органа. Эндокринные клетки открытого типа (в просвет органа, железы или крипты) имеют микроворсинки, с помощью которых они получают информацию от полостной среды кишечника (химические, механические и пр. факторы) и реагируют, секретируя гормоны, на состав химуса. Эндокриноциты закрытого типа не контактируют с просветом органа и воспринимают информацию от структур интерстиция кишечника, от соседних клеток или других медиаторов и модуляторов (секретин, холецистокинин, гастрин, соматостатин), в том числе доставляемых кровотоком (глюкагон, простагландины, гастрин, инсулин и др.). Клетки восприимчивы также к медиаторам автономной нервной системы и к нейропептидам (норадреналин, ацетилхолин, катехоламины, γ -аминобутириловая кислота, бомбезин, субстанция P, вазоактивный интестинальный пептид, кальцитонин-рилизинг пептид, энкефалины и эндорфины, нейропептид Y, тиролиберин и др.). Комбинация «открытых» и «закрытых» эндокринных клеток и нервов делает эндокринную систему ЖКТ чувствительной к обшим средам.

Эндокринные клетки кислотообразующей зоны желудка расположены вдоль базальной пластинки и обращены к последней, отделяясь от просвета желез цитоплазматическими расширениями неэндокринных эпителиальных клеток желудка. Этот характерный тип «закрытой» конфигурации указывает на то, что функционально данные эндокриноциты не зависят от влияния физико-химических стимулов содержимого желудка, а вовлечены в паракринные регуляторные механизмы и действуют как медиаторы стимулов невральноего воздействия и со стороны кровотока. Высокая ферментативная активность на конфронтирующих поверхностях эндокринных и неэндокринных клеток указывает на то, что их взаимодействия более сложны, чем просто паракринные эффекты.

В слизистой оболочке антрального отдела желудка, напротив, большинство эндокринных клеток принадлежит к «открытому» типу, их апикальные цитоплазматические выросты проецируются в просвет желез и содержат короткие микроворсинки, а также многочисленные пиноцитотические пузырьки. Все это свидетельствует, что данные эндокриноциты должны реагировать на изменения физического или химического состава содержимого желудка.

Секреторные гранулы в указанных клетках располагаются в базальной цитоплазме или базальных цитоплазматических отростках.

Существуют также нейроэндокринные комплексы, представляющие собой агрегаты эндокринных клеток, тесно ассоциированные с нервным волокном. Им также сопутствуют шванновские клетки. Данные образования располагаются в собственной пластинке кислотообразующей зоны желез СОЖ. В них преобладают Р-клетки, ультраструктурно сходные с теми, что располагаются внутри желез. Встречаются комплексы, состоящие из эндокринных клеток (узелки) и не ассоциированные с нейральной структурами. Их можно обнаружить между оксинтными железами.

В большинстве своем эндокринные клетки выглядят как дискретные элементы, разбросанные в эпителии желез желудка, очень редкие в фовеолярном и поверхностном эпителии. У человека некоторые типы эндокринных клеток, включая ECL и EC, имеют длинные цитоплазматические отростки, позволяющие им достигать удаленные мишени (клетки или капилляры) (Bordi C. et al., 2000).

Существует много видов эндокринных клеток и пептидергических нейронов, секретирующих пептиды (табл. 2.5 и 2.6). Каждый вид клеток имеет свою локализацию. Эндокринные клетки одного типа с разной локализацией, вероятно, секретируют свои пептиды в разное время, что отражает динамические изменения в кишечнике после еды.

Таблица 2.5. Основные гастроинтестинальные пептиды (типы клеток, виды пептидов, топография)

Эндокринные клетки		
отдел ЖКТ	вид пептида	тип клетки
Желудок	Гастрин, Энкефалины	G
	SS	D
	Глюкагон	A
	Субстанция P	EC1
ДПК	Гастрин	G
	SS	D
	Холецистокинин	I
	Секретин	S
	GIP	K
	Мотилин	M
Тощая кишка	SS	D
	Секретин	S
	GIP	K
	Мотилин	M
Подвздошная и толстая кишка	Энтероглюкагон	L
	PYY	L
	Нейротензин	N
	SS	D
Поджелудочная железа	Инсулин	B
	Глюкагон	A
	Панкреатический полипептид	D2 (F)
	Соматостатин	D

Таблица 2.6. Основные нейропептиды желудочно-кишечного тракта

Нейропептиды	
Кальцитонин ген-связанный пептид (CGRP)	Нейропептид Y
Холецистокинин (ССК)	Пептид НМ
Динорфин	РYY
Энкефалины/эндорфины	SS
Галанин	Субстанция К (нейрокинин А)
Гастрин-рилизинг пептид (GRP)	Субстанция Р
Мотилин	VIP

Каждый год обнаруживается все больше и больше веществ, претендующих на роль регуляторных пептидов. Так, в конце XX века (1999 г.) был открыт *пептидный гормон грелин*, состоящий из 28 аминокислотных остатков и обладающий свойствами *гонадолиберина* и другими метаболическими и *эндокринными* функциями. Несколько позже в 2005 г. был открыт гормон обестатин, действие которого в какой-то степени противоположно грелину (аноректик), но до конца еще не идентифицировано. Есть данные, что обестатин является стимулятором секреции ферментов поджелудочной железы, через блуждающий нерв (Karica V., et al., 2007). Прогормоны грелина и обестатина продуцируются в основном *P/D1-клетками слизистой оболочки* фундального отдела желудка, а также почками, гипоталамусом, легкими, поджелудочной железой и молочными железами (Mori K., 2003; Cowley M. A., 2003).

Рецепторы к грелину и обсетатину расположены как в центральной нервной системе (гипофизе, гипоталамусе), так и в других органах (ПЖ, кишечнике, желудке) (Date Y. et al., 2000). Рецепторы грелина экспрессируются *нейронами* в дугообразном ядре и вентромедиальном *гипоталамусе*, стимулируя *секрецию гормона роста*, вырабатываемого передней долей *гипофиза* (Такава К., 2000). *Рецептором* грелина является связанный с G-белком рецептор.

Грелин играет важную роль в регуляции голода и энергетического метаболизма, стимулируя прием пищи и провоцируя развитие ожирения. Его уровень увеличивается при голодании, снижении массы тела, калорийности пищи и при гипогликемии. Уровень грелина тесно связан с секреторной активностью желудка после еды и в межпищеварительный период. Так, перед приемами пищи его уровень растет, а после приемов пищи уменьшается (гормон голода). Считается, что грелин взаимно дополняет гормон — адипокин, лептин (открыт в 1994 г.), производимый в различных тканях (жировой, слизистой оболочке желудка, скелетных мышцах, плаценте) и индуцирующий явление насыщения (гормон сытости).

Повышение уровня грелина в плазме крови после снижения массы тела, вызванного диетой, согласуется с гипотезой, что грелин играет роль в долгосрочной регуляции массы тела (Lee H.-M., Wang G. et al., 2002). Уровень грелина снижен у лиц с ожирением, сахарным диабетом 2-го типа и АГ (Poykko S.M., Kellokoski E. et al., 2003).

Грелин, играя значительную роль в функции ЦНС, в частности гиппокампа, важен для познавательной адаптации при изменяющихся условиях среды и процесса приема пищи. Недавно было доказано, что грелин также способствует активизации эндотелиальной изоформы синтазы оксида азота

в сигнальном каскаде, который зависит от различных киназ. В последнее время обозначилось мнение, что грелин и обестатин вместе создают взаимосвязанную систему — «грелин-обестатин».

В регулировании пищевого поведения, аппетита, по последним данным, участвуют также и нейропептиды группы панкреатического полипептида, включающей пептид (PP), пептид YY (PYY) и нейропептид Y (Stanley S. et al., 2004). При этом, кроме возбуждения аппетита, эффекты нейропептида Y включают влияние на циркадные ритмы, тонус сосудов, потребление этанола и др. (Crowley W.R., Shah G.V., Carroll B.L. et al., 1990; Berglund M.M., Hipskind P.A., Gehlert D.R. et al., 2003).

В регуляторных процессах функций желудка участвует большинство гормонов и нейропептидов, однако отдельно хочется выделить таких представителей группы тахикинина, как субстанция P и GRP, являющиеся распространенными медиаторами в центральной и периферической нервной системе, регулирующие такие важные функции желудка, как моторика и секреция, а также, по некоторым данным, играющие роль в некоторых патологических процессах, в том числе онкогенезе (Palma C., Palma C., 2006; Improta G. et al., 2006; Satake H. et al., 2006; Esteban F. et al., 2006). В частности, трофические эффекты, в том числе на некоторые опухолевые процессы, обнаруживаются у GRP. Рецепторы для этого пептида, в частности, были описаны у мелкоочечной карциномы легкого, где трофический ответ может иметь клиническое значение (Lebacqz-Verheyden A.M., Trepel J. et al., 1991).

Немаловажное значение для организации функций ЖКТ в целом и желудка в частности имеет соматостатин, являющийся, по сути, основным ингибирующим агентом, тормозящим желудочную секрецию и моторику, панкреатическую секрецию, желчеотделение. Основа данного подавляющего действия — в антагонизме гастрину, холецистокинину, секретину, GIP, мотилину, глюкагону, инсулину и другим стимулирующим пептидам. Одновременно SS уменьшает спланхничный и портальный кровоток, что вторично уменьшает секреторную и другие виды активности. Известно две формы соматостатина. В желудке, ПЖ и гладкой мускулатуре кишечника обнаруживается главным образом соматостатин-14, тогда как оба соматостатина — 14 и 28 — представлены в слизистой оболочке кишечника. Из особенностей соматостатина-14 следует отметить его короткий период активности. Так, период его полужизни составляет около 3 мин. Для сравнения — у SS 28-й период полужизни достигает 15 мин (Goodman R.H. et al., 1980; de Herder W.W. et al., 2005; van der Lely A.J., Kopchick J.J. et al., 2006; Sgouros S.N., Bergele C. et al., 2006).

Другими важными регуляторными агентами, которым в последнее время придается все большее значение в контроле не только важных функций ЖКТ, и в частности желудка и кишечника, но и в противоопухолевом аспекте, являются полипептиды [EGF, фактор роста фибробластов, — инсулиноподобный фактор роста (IGF), тромбоцитарный фактор роста, TGF- α , TGF- β], среди которых определенным интересом представляет EGF, присутствующий в клетках всех тканей организма и регулирующий их рост (Kato T., Nishio K. et al., 2006). EGF играет важную роль в регуляции обменных и восстановительных процессов. Специфически связываясь с рецепторами на поверхности клеточных

мембран, он стимулирует таксис противовоспалительных клеток и дифференциацию восстанавливающихся, что способствует быстрому и качественному заживлению ран, эрозивно-язвенных дефектов слизистой оболочки ЖКТ.

Большое внимание в последнее время уделяется важным агентам, участвующим в иммунных реакциях, так называемым толл-подобным рецепторам (англ. Toll-like receptor, TLR), класс *клеточных рецепторов* с одним трансмембранным фрагментом, активирующих клеточный *иммунный ответ*, распознающих консервативные структуры *микроорганизмов* и играющих ключевую роль во *врожденном иммунитете* (Michelsen K.S., Arditì M., Michelsen K.S., Arditì M., 2007). Известно 13 толл-подобных рецепторов млекопитающих, обозначаемых аббревиатурами от *TLR1* до *TLR13*, которые связывают различные лиганды и продуцируются в организме различными типами клеток. У человека существует 10 толл-подобных рецепторов (от *TLR1* до *TLR10*). Данные рецепторы расположены на моноцитах, макрофагах, нейтрофилах, дендритных клетках, а также на эпителиоцитах ЖКТ и эндотелиальных клетках.

Изучение роли данных рецепторов в механизмах развития хронических воспалительных заболеваний ЖКТ, и желудка в частности, с учетом значимости бактериального фактора в его патологии (хеликобактер-ассоциированная патология) составляет актуальную научную проблему сегодняшнего дня.

Говоря об особенностях действия регуляторных пептидов, выделяют *эндокринный, аутокринный, нейрокринный и паракринный* механизмы. При эндокринном механизме гормоны переносятся кровотоком. В печени гормон инактивируется, что предотвращает их системное распространение. Печень по-разному воздействует на некоторые формы одного гормона. Например, низкомолекулярные формы холецистокинина эффективно инактивируются при первом проходе через печень, а крупномолекулярные формы проходят в системный кровоток.

При аутокринном механизме действия пептид, синтезируемый клеткой, действует на эту же клетку. Это происходит после секреции в интерстициальном пространстве. Обратная диффузия создает высокую локальную концентрацию пептида, взаимодействующего с рецепторами на мембране эндокринной клетки. Выяснено, что аутокринно регулируются клетки, независимые от гормонального воздействия извне.

При нейрокринном механизме гормоны выделяются непосредственно рядом с клеткой-мишенью, имеющей рецепторы (Furness J. V., 2000). Нейроны хорошо подходят для такого метода доставки пептидов, так как имеют специализированные отростки. Имеются морфологические доказательства связи между отростками пептидергических нейронов и клетками-мишенями (Polak J. M., Bloom S. R., 1986). Этот метод доставки пептидов создает градиент концентрации нейротрансмиттеров в месте их выделения. Самая высокая концентрация пептидов находится рядом с клетками-мишенями. Концентрация пептидов может быстро снижаться при удалении от места секреции, и другие клетки-мишени могут не возбуждаться.

Паракринный механизм у эндокринных клеток похож на нейрокринный механизм пептидергических нейронов. Эти клетки также могут иметь спе-

специализированные отростки, позволяющие секретировать трансмисмиттер рядом с клеткой-мишенью. Например, связи между G и D-клетками в антральной части желудка.

Образуемые эндокриноцитами полипептиды обладают гидрофильными свойствами и не могут пересекать липидную мембрану клеток-исполнителей. Для осуществления механизма взаимодействия гормона с клеткой-исполнителем на мембране последних имеются специальные молекулы-рецепторы, которые и инициируют те или иные эффекты (функции) клеток-исполнителей. Рецепторы представляют собой молекулы, пронизывающие мембраны. Данные молекулы имеют два вида специализированных доменов (отделов):

- для связывания лиганда;
- для молекулярных взаимодействий и активации ферментов (эффектор-ные, исполнительные домены).

Как указывалось выше, гормоны и трансмисмиттеры не могут проникать через мембрану клеток-мишеней. Клеточный ответ запускается изменением конформации рецепторов, приводящей к активизации ферментов. Каскад внутриклеточных реакций специфичен для каждой клеток-мишеней.

Классификация основных классов кишечных рецепторов основана в первую очередь на их расположении в клеточной мембране. Выделяют 3 класса:

- с одним трансмембранным рецептором;
- рецепторы, субъединицы которых пересекают мембраны клеток много раз;
- рецепторы, связанные с G-белками, пересекающие мембрану 7 раз (семь-трансмембранный доменовый рецептор).

Первая группа рецепторов обладает внутренней лиганд-индуцированной ферментативной активностью. Эта группа включает лиганд-индуцируемые тирозинкиназы (рецепторы эпителиального фактора роста, инсулиноподобного фактора роста, тромбоцитарного фактора роста, фактора роста фибробластов и др.) (Brown K.D., 1995; Slavin J., 1995). Также существуют и лиганд-индуцируемые гуанилатциклазы (Koesling D. et al., 1991).

Вторая группа рецепторов (каналы, открываемые лигандом) имеют подгруппы, которые пересекают мембрану много раз и образуют поры или каналы. Например, никотиновые холинорецепторы, рецепторы γ -аминобутириновой кислоты, 5-НТ-3 (серотонина), глицина и глутамата. Лучше всего описан N-холинорецептор. Он состоит из пяти связанных с мембраной единиц (α , β , γ , δ). Каждая из них имеет четыре трансмембранных домена, которые формируют центральный катион-проводящий канал.

Третья группа представлена рецепторами, связанными с G-белками. Это самая многочисленная группа рецепторов гормонов кишечника. Существует несколько групп данных рецепторов со структурно подобными группами лигандов. Эти рецепторы инициируют сигнал посредством гетеротриммерных G-белков.

Мембранные протеинтирозинкиназы имеют наружные домены для связи с лигандом и внутренние киназные домены. После активации молекулы соединяются в димеры и аутофосфорилируются. Кроме аутофосфорилирования,

различные члены этой группы фосфорилируют и активируют фосфолипазу С, гуанозинтрифосфатазу и внутриклеточные тирозин- и серин/треонинкиназные каскады. Эти процессы близко связаны с клеточным ростом, дифференцировкой и онкогенезом.

Лиганд-управляемые каналы пересекают мембраны столько раз, сколько содержат субъединиц. Наиболее общей структурой является субъединица с четырьмя трансмембранными доменами. Ассоциация этих протеинов образует канал или водопроницаемую пору. Соединение с лигандом приводит к изменениям конформации, которая регулирует размер и проницаемость канала.

Рецепторы третьей группы обычно не имеют внутренней ферментативной активности. Вместо этого они передают сигнал путем связывания на их цитозольной поверхности с гетеротримерными G-белками (Birnbaumer L., 1990; Nepler J.R., Gilman A.G., 1992). Они могут регулировать ряд эффекторов, включая фосфолипазу С и аденилатциклазу. Эти рецепторы имеют семь сегментов, состоящих приблизительно из 20 или 25 гидрофобных остатков, образующих трансмембранные спирали. В этих доменах локализуются наиболее консервативные остатки каждой группы рецепторов, связанных с G-белками. В цитозольных доменах этих рецепторов имеется много областей, богатых серином и треонином, которые могут быть местом фосфорилирования, а следовательно, и регуляции рецепторов.

G-белки состоят из трех субъединиц — α , β и γ . Альфа-субъединица имеет внутреннюю гуанозинтрифосфатазную активность и является местом связывания гуанина; β - и γ -субъединицы связаны вместе и соединяются с α -субъединицей как двойная единица. Связывание агониста с рецептором, ассоциация с G-белком, диссоциация комплекса α - β - γ на α - и β - γ -единицы, гидролиз гуанозинтрифосфата, связывание α - и β - γ -субъединиц образуют замкнутый цикл.

Расшифровка структуры G-белка позволила понять молекулярные взаимодействия рецептора с G-белком, G-белком с эффектором. Ранее считалось, что α -субъединица взаимодействует с эффектором и активирует его. Позже стало ясно, что β - γ -единица также выполняет эту роль в отношении многих белков-эффекторов. У млекопитающих выделено 16 генов α -, 4 гена β - и 7 генов γ -субъединиц. Комбинации различных субъединиц в гетеротримерах образуют широкое разнообразие эффекторов и регуляторных возможностей пептидных гормонов.

Связанные с G-белками рецепторы, имеющие значение для гастроинтестинальных гормонов, делятся на два семейства: родопсин/ β -адренергическое семейство рецепторов (небольшие, аминированные C-концевые пептиды) и большие пептиды с диффузно расположенными доменами, относящимися к семейству рецепторов секретина (O'Donnell M., Garippa R.J. et al., 1991).

Рецепторы гормонов являются продуктами одиночных генов.

Большинство рецепторов гормонов ЖКТ находятся на поверхности клетки в небольших количествах (несколько тысяч на одну клетку). При таком довольно низком числе и при очень низкой концентрации большинства лигандов очень важны высокое сродство и специфичность связывания между гормоном

и рецептором. Вместе с тем в последние годы обнаружено, что рецепторы могут взаимодействовать друг с другом и с дополнительными аллостерическими модуляторами, что изменяет их селективность и приводит к соответствующим биологическим реакциям управляемых клеток, их функций (Angers S., Salahpour A., Bouvier M., 2002; Franco R. et al., 2003; Langmead C.J. et al., 2006).

После связывания регуляторного пептида со специфическим рецептором запускается механизм пострецепторной передачи сигнала с участием вторичных посредников.

Рецепторы одного типа могут находиться на разных типах клеток, но гормональный агонист может воздействовать только на малую субпопуляцию этих клеток. Это может зависеть от различных ограничений в способе доставки гормонов, от градиента при диффузии, от источника к клеткам-мишеням и от количества рецепторов на поверхности клетки. На разных клетках рецепторы могут быть сенсibilизированы или десенсibilизированы. Синтез рецепторов может зависеть от стадии клеточного цикла, от роста клетки и от других метаболических процессов.

Нейроэндокринная система желудочного тракта представляет собой динамическую сложную систему, регулирующуюся по типу обратной связи и перекрестно на уровне гормонов и рецепторов.

Основные регуляторные пептиды и их функции, связанные с пищеварительной активностью желудка, были рассмотрены в разделах 2.1 и 2.2.

ЛИТЕРАТУРА

Angers S., Salahpour A., Bouvier M. Dimerization: an emerging concept for G protein-coupled receptor ontogeny and function // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* — 2002. — Vol. 42. — P. 409.

Berglund M.M., Hipskind P.A., Gehlert D.R. et al. Recent developments in our understanding of the physiological role of PP-fold peptide receptor subtypes // *J. Exp. Biol. Med.* — 2003. — Vol. 228. — P. 217.

Birnbaumer L. G proteins in signal transduction // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* — 1990. — Vol. 30. — P. 675.

Bordi C., D'Adda T., Azzoni C., Ferraro G. Classification of gastric endocrine cells at the light and electron microscopical levels // *Microsc. Res. Tech.* — 2000. — Vol. 48, N 2. — P. 258–271.

Brown K.D. The epithelial growth factor/transforming growth factor-alpha family and their receptors // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 1995. — Vol. 7. — P. 914.

Cowley M.A. The distribution and mechanism of action of ghrelin in the CNS demonstrates a novel hypothalamic circuit regulating energy homeostasis // *Neuron.* — 2003. — Vol. 37. — P. 649–666.

Crowley W.R., Shah G.V., Carroll B.L. et al. Neuropeptide-Y enhances luteinizing hormone (LH)-releasing hormone-induced LH release and elevations in cytosolic Ca²⁺ in rat anterior pituitary cells: evidence for involvement of extracellular Ca²⁺ influx through voltagesensitive channels // *Endocrinology.* — 1990. — Vol. 127. — P. 1487.

Date Y., Kojima M., Hosoda H. et al. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans // *Endocrinology*. — 2000. — Vol. 141. — P. 4255–4261.

de Herder W.W., Kwekkeboom D.J., Valkema R. et al. Neuroendocrine tumors and somatostatin: imaging techniques // *J. Endocrinol. Invest.* — 2005. — Vol. 28. — P. 132.

Esteban F., Munoz M., Gonzalez-Moles M.A. et al. A role for substance P in cancer promotion and progression: a mechanism to counteract intracellular death signals following oncogene activation or DNA damage // *Cancer Metastasis Rev.* — 2006. — Vol. 25. — P. 137.

Franco R., Canals M., Marcellino D. et al. Regulation of heptaspanningmembrane-receptor function by dimerization and clustering // *Trends Biochem. Sci.* — 2003. — Vol. 28. — P. 238.

Furness J.B. Types of neurons in the enteric nervous system // *J. Auton. Nerv. Syst.* — 2000. — Vol. 81. — P. 87.

Goodman R.H., Jacobs J.W., Chin W.W. et al. Nucleotide sequence of a cloned structural gene coding for a precursor of pancreatic somatostatin // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* — 1980. — Vol. 77. — P. 5869.

Hepler J.R., Gilman A.G. G proteins // *Trends Biochem. Sci.* — 1992. — Vol. 17. — P. 383.

Improta G., Broccardo M., Improta G., Broccardo M. Tachykinins: role in human gastrointestinal tract physiology and pathology // *Curr. Drug Targets.* — 2006. — Vol. 7. — P. 1021.

Kapica M., Zabielska M., Puzio I., et al. Obestatin stimulates the secretion of pancreatic juice enzymes through a vagal pathway in anaesthetized rats — preliminary results // *J. Physiol. Pharmacol.* — 2007. — Vol. 56. — P. 793–801.

Kato T., Nishio K., Kato T., Nishio K. Clinical aspects of epidermal growth factor receptor inhibitors: benefit and risk // *Respirology.* — 2006. — Vol. 11. — P. 693.

Koesling D., Boehme E., Schultz G. Guanyl cyclases, a growing family of signal-transducing enzymes // *FASEB J.* — 1991. — Vol. 5. — P. 2785.

Langmead C.J., Christopoulos A., Langmead C.J., Christopoulos A. Allosteric agonists of 7TM receptors: expanding the pharmacological toolbox // *Trends Pharmacol. Sci.* — 2006. — Vol. 27. — P. 475.

Lebacqz-Verheyden A.M., Trepel J., Sausville E.A., Battey J.F. Bombesin and gastrin-releasing peptide: neuropeptides, secretagogues, and growth factors // *Peptide Growth Factors and their Receptors* / Eds M.B. Sporn, A.B. Roberts. — Heidelberg: Springer-Verlag, 1991. — P. 71.

LeDouarin N.M., Dupin E., Ziller C. Genetic and epigenetic control in neural crest development // *Curr. Opin. Genet. Dev.* — 1994. — Vol. 4. — P. 685.

Lee H-M., Wang G., Englander E.W. et al. Ghrelin, a new gastrointestinal endocrine peptide that stimulates insulin secretion: enteric distribution, ontogeny, influence of endocrine and dietary manipulations // *Endocrinology.* — 2002. — Vol. 143. — P. 185–190.

Michelsen K.S., Arditi M., Michelsen K.S., Arditi M. Toll-like receptors and innate immunity in gut homeostasis and pathology // *Curr. Opin. Hematol.* — 2007. — Vol. 14. — P. 48.

Mori K. Kidney produces a novel acylated peptide, ghrelin // *FEBS Lett.* — 2003. — Vol. 486. — P. 213–216.

O'Donnell M., Garippa R.J., O'Neill N.C. et al. Structure-activity studies of vasoactive intestinal polypeptide // *J. Biol. Chem.* — 1991. — Vol. 266. — P. 6389.

Palma C., Palma C. Tachykinins and their receptors in human malignancies // *Curr. Drug Targets.* — 2006. — Vol. 7. — P. 1043.

Polak J.M., Bloom S.R. Regulatory peptides of the gastrointestinal and respiratory tracts // Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. — 1986. — Vol. 280. — P. 16.

Poykko S.M., Kellokoski E., Horkko S. et al. Low plasma ghrelin is associated with insulin resistance, hypertension, and the prevalence of type 2 diabetes // Diabetes. — 2003. — Vol. 52. — P. 2546–2553.

Satake H., Kawada T., Satake H., Kawada T. Overview of the primary structure, tissue-distribution, and functions of tachykinins and their receptors // Curr. Drug Targets. — 2006. — Vol. 7. — P. 963.

Sgouros S.N., Bergele C., Viazis N. et al. Somatostatin and its analogues in peptic ulcer bleeding: facts and pathophysiological aspects // Dig. Liver Dis. — 2006. — Vol. 38. — P. 143.

Stanley S., Wynne K., Bloom S. et al. Gastrointestinal satiety signals. III. Glucagon-like peptide 1, oxyntomodulin, peptide YY, and pancreatic polypeptide // Am. J. Physiol. — 2004. — Vol. 286. — P. G693.

Takaya K. Ghrelin strongly stimulates growth hormone release in humans // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85. — P. 4908–4911.

van der Lely A.J., Kopchick J.J., van der Lely A.J., Kopchick J.J. Growth hormone receptor antagonists // Neuroendocrinology. — 2006. — Vol. 83. — P. 264.

2.4. РЕЗОРБТИВНАЯ, ВЫДЕЛИТЕЛЬНАЯ И БАРЬЕРНАЯ ФУНКЦИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА

Желудок принимает активное участие в жизнедеятельности организма, его функция не ограничивается только ферментативной и физико-химической обработкой пищи. Слизистая оболочка желудка, представляя собой как бы мембрану между кровью и внешней средой, осуществляет двусторонний перенос определенных веществ.

Интенсивность всасывания в желудке невелика. Здесь всасываются вода и растворенные в ней минеральные соли, кроме того, в желудке всасываются слабые растворы алкоголя, глюкоза и в небольших количествах аминокислоты. Алкоголя в желудке всасывается приблизительно 25% принятой дозы. Алкоголь очень быстро проникает через все клеточные мембраны и распределяется в жидких средах организма. Почти половина принятого этанола всасывается через 15 мин, и полностью процесс всасывания завершается примерно через 1–2 ч. Всасывание замедляется в присутствии воды в желудке. Задерживают всасывание углеводы и жиры. Этанол обнаруживается во всех тканях и по мере уменьшения концентрации в крови диффундирует из них в кровь.

Количество и скорость всасывания в желудке, например алкоголя, зависят также от состояния привратника. Время всасывания при приеме алкоголя на пустой и наполненный желудок, по данным различных исследователей, определено в широком диапазоне, что объясняется индивидуальными особенностями обследуемых и рядом других условий. У непривычных или малопривычных к алкоголю людей резорбция протекает более медленно, чем у привычных к нему и у алкоголиков.

Затрудняет процесс всасывания из-за сопротивления тока жидкостей выделяющийся из протоков желез в полость желудка секрет.

Преимущественно в желудке происходит всасывание Cu^{2+} . Желудок является также основным местом всасывания Mg^{2+} у некоторых животных, в частности овец (Strombeck D.R., Guilford W.B., 1991).

В комплексе параметров, характеризующих функциональное состояние желудка, наряду с показателями секреторной, моторной и резорбтивной функциями, представляет интерес и его экскреторная способность, активно изучавшаяся в первой половине прошлого века (Лурия Р.А., 1939; Соловей М.Г., 1969). Выделительная функция желудка обеспечивает выведение в составе желудочного сока продуктов метаболизма (мочевины, мочевой кислоты), лекарственных и ядовитых веществ (опиаты, ртуть, йод, салицилаты, хинин). Кроме того, желудок выделяет разнообразные токсичные вещества, образующиеся в организме больного при различных патологических состояниях, например продукты обмена белков, азотистые шлаки (мочевина, мочевая кислота, креатинин и др.), при почечной недостаточности, уремии, нередко сопровождающихся так называемым выделительным (элиминационным) гастритом. Большое количество остаточного азота может выделяться слизистой желудка и при других заболеваниях, сопровождающихся резко выраженными аутолитическими процессами (например, при остром гепатите).

Нарушение экскреторной (выделительной) функции желудка может быть первичным, развивающимся вследствие прямого воздействия токсичных веществ на слизистую оболочку желудка, или вторичным — как осложнение при гепатитах, раковом поражении печени и т.д.

Слизистая оболочка желудка, кроме продукции желудочными железами СК и протеолитических ферментов, принимает деятельное участие в обмене веществ и в частности — в водном обмене, препятствуя развитию гидремии, электролитов, хлоридов и др. (см. табл. 2.2).

Также определено, что желудок, кишечник и печень при длительном голодании способны выделять с желудочным соком значительные количества белка (альбумины, глобулины крови), который под влиянием пищеварительных соков, превращаясь в аминокислоты, идет на пополнение запасов клеток и тканей. Физиологический смысл этого явления состоит в том, что при длительном голодании организма альбумины, глобулины, полипептиды, находясь в крови, не могут быть использованы клетками, которые способны лишь утилизировать конечные продукты распада белка — аминокислоты. Выделяясь с пищеварительными соками в полость желудка и кишечника, белок подвергается расщеплению ферментами до аминокислот, которые затем всасываются в кровь и используются жизненно важными органами и тканями для энергетических и синтетических процессов.

Исторически для изучения экскреторной функции желудка применялся метод гастрохромоскопии, предложенный в 1923 г. Глесснером и Витгенштейном, который основан на способности СОЖ выделять краску нейтральрот после ее внутримышечного или внутривенного введения. В дальнейшем методика была усовершенствована А.Е. Гельфманом.

Слизистая оболочка желудка, как и другие слизистые оболочки организма и кожа, является пограничной структурой, находящейся в постоянном контакте с внешней средой. Через слизистые оболочки, особенно органов пищеварительного тракта, осуществляется интенсивный обмен веществ между внешней и внутренней средами. Причем слизистая ЖКТ контактирует с потенциально более вредными веществами, чем другие барьеры. Неизбежно в организм направляется массивный поток чужеродных объектов (ксенобиотиков) животного, растительного (природные токсины) и химического происхождения (пищевые аллергены, вирусы, токсины, химические вещества, в том числе лекарства, инсектициды, остатки минеральных удобрений, детергенты и т.п.). Следует отметить, что многие пищевые добавки являются искусственными токсинами (красители, ароматизаторы и консерванты). Необходимо учитывать, что многие вредные вещества в большом количестве могут заглатываться вместе со слюной (продукты неполного сгорания моторного топлива автомобилей, сигаретного дыма и пр.).

Некоторые из потенциально опасных соединений попадают в желудок из ДПК при дуоденогастральном рефлюксе, выделяясь через билиарный тракт, минуя пищевод. Так, в желчи могут содержаться токсины, мутагены и канцерогены, синтезированные в печени из менее активных молекул. Возможен синтез токсичных субстанций кишечной флорой, особенно при синдроме избыточного бактериального роста в тонкой кишке, или самими эпителиоцитами. Кроме того, сами пищеварительные соки могут представлять угрозу для целостности тканей организма, и ЖКТ в первую очередь (кислотно-пептический фактор при эрозивно-язвенных поражениях желудка и ДПК).

Защитная система желудка — сложная и многоуровневая структура, включающая целый ряд компонентов (механизмов), функция и эффективность которых зависят как от свойств самих субстанций, находящихся в его просвете, так и внутренних механизмов защиты. К внешним факторам относится различие всех веществ по их физическим и химическим свойствам. В первую очередь защитной системой служит идентификация всех веществ на субстанции, которые предназначены для расщепления и всасывания как пластические или энергетические продукты и чужеродные агенты, требующие обезвреживания. Внутренние механизмы защиты условно можно разделить на неспецифические (грубые и тонкие, механические, химические и биологические) и специфические (в основном, биологические, иммунные). К механическим факторам относится в первую очередь моторная активность ЖКТ (функция ММК, в частности), смывание, очищение слизистой оболочки секретлируемыми жидкостями и в первую очередь секретлируемой водой. К химическим факторам относятся кислотное и щелочное (для ДПК) воздействия (в том числе и взаимная инактивация), ферментативное расщепление. Наконец, к неспецифическим относятся и эпителиальные факторы защиты (эпителий, межэпителиальные контакты, слизистый барьер, гликокаликс).

В целом барьер желудка состоит из многочисленных уровней, разделенных на две главные категории: *внеэпителиальные*, в том числе и включающие

субстанции, произведенные самими клетками (ионы водорода, бикарбонаты, вода, слизь, sIgA), в полости желудка и кишки эти вещества взаимодействуют с токсинами, бактериями и антигенами, и собственно *эпителиальный барьер*. Эпителиальный барьер — это сами клетки слизистой, организованные в своеобразный щит, обладающий избирательной проницаемостью (см. рис. 2.21).

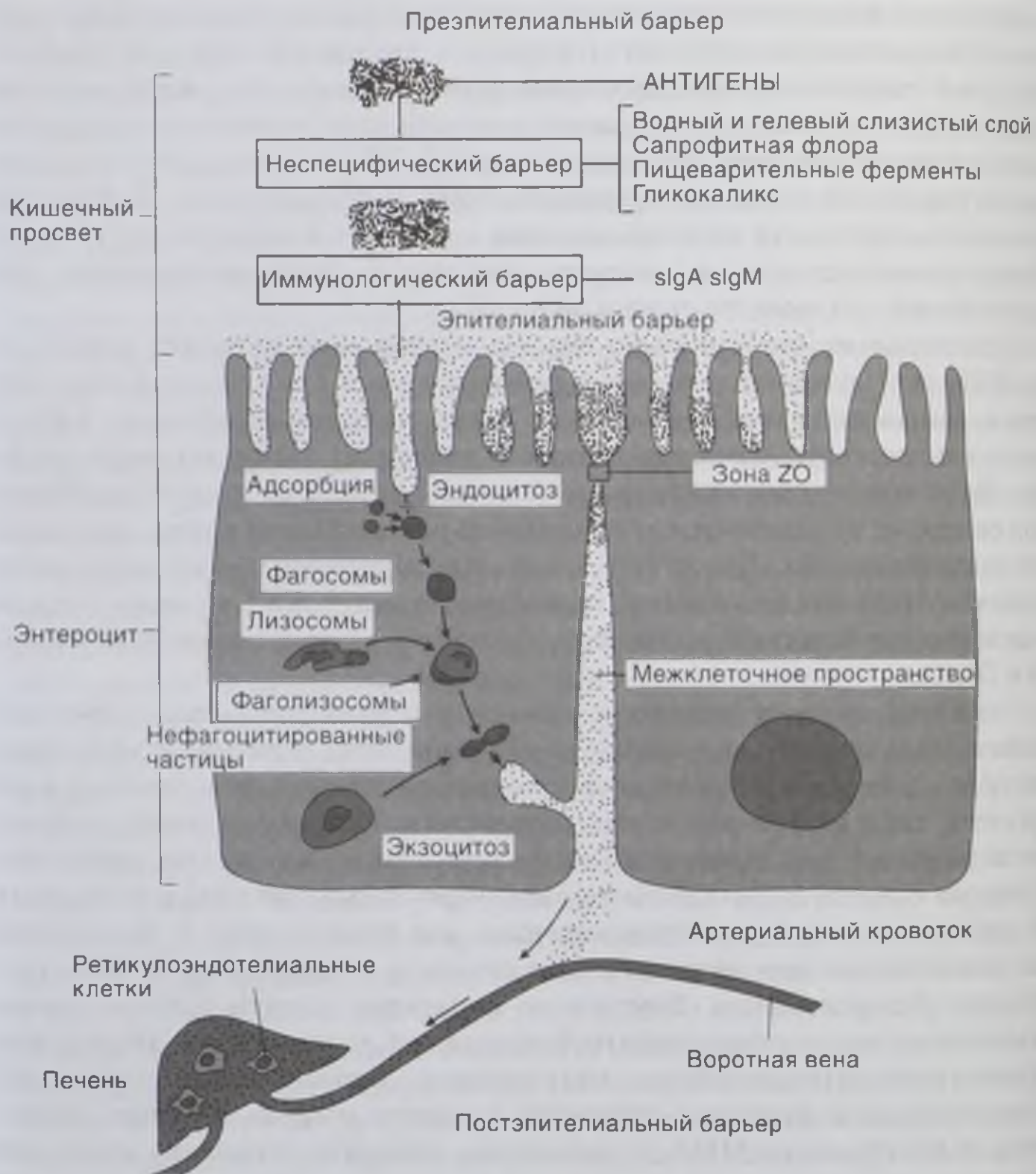


Рис. 2.21. Структура защитного барьера слизистой желудочно-кишечного тракта (по Powell S.W., 1984)

Важную роль играет и вырабатываемый железистыми структурами кишечной стенки пищеварительного тракта защитный слизистый слой, покрывающий клетки эпителия (см. рис. 2.21).

Наконец, в структуре слизистой оболочки, ее собственной пластинке, подслизистом слое и в других образованиях стенки желудка и ДПК имеется уни-

кальный иммунный механизм, обеспечивающий защиту против множества агрессивных, в первую очередь биологических, факторов.

На состояние барьера определенную роль оказывает и бактериальный фактор, особенно при контаминации *H. pylori*. Низкая в норме бактериальная обсемененность желудка и ДПК сохраняется благодаря моторной активности, антибактериальному эффекту СК, желчи и панкреатического сока.

И это только первые линии защиты в многокомпонентной защитной системе организма.

Эффективность работы защитного барьера зависит от многих причин. С одной стороны, это свойства чужеродного агента, с другой — состояние организма и структур ЖКТ (регенераторная активность эпителия, состояние микроциркуляции, отсутствие дефицита витаминов, микроэлементов и других пластических веществ, отсутствие патологических процессов).

По степени важности на первом месте стоит система защиты макроорганизма от поступления чужеродных белков. Данная задача решается несколькими способами (Парфенов А. И., 2000):

- существованием системы защитных барьеров, ограничивающих всасывание белковых антигенов;
- путями поступления антигенов во внутреннюю среду организма;
- взаимодействием антигенов с различными иммунокомпетентными органами;
- иммунным ответом организма.

Тем не менее защита организма, как указывалось выше, начинается уже в водной среде просвета желудка и ДПК.

Внеклеточный барьер расположен непосредственно над эпителием, контактирующим с внутрижелудочной водной средой. Важным свойством данной среды является расположенный в непосредственной близости от микроворсинок эпителиоцитов, практически неподвижный водный барьер. Далее располагаются эпителиальные поверхности пищеварительного тракта, покрытые гидрофобным барьером (Hsing S. et al., 1992). Данный гидрофобный слой обеспечивает физический барьер к ионам, способным к растворению в водном слое.

Повышают возможность патологического воздействия на клетки жирорастворимые свойства повреждающих агентов. Так, к примеру, при наличии дуоденогастрального рефлюкса (ДГР) желчные кислоты могут формировать вокруг жирорастворимых ксенобиотиков растворимые мицеллы, которые позволяют чужеродным агентам достичь поверхности эпителиоцитов.

Большую роль в поддержании защитной функции СОЖ и кишечника играет кишечный **слизистый барьер** — **мукоцитопротекция**. Слой муцина действует как буфер и смазочный материал (Augustijns P.F. et al., 1993; Burton P.S. et al., 1993).

Презепителиальная защита — это пристеночный слизистый, гелевый гидрофобный несмешивающийся слой и гликокаликс. Слизистый слой представляет собой смесь органических веществ, секретиремых эпителиоцитами, в котором постоянно протекают множество физико-химических и биохимических процессов, обеспечивающих в условиях нормальной микроциркуляции

эффективную защиту слизистой желудка и ДПК. Слизь ведет себя как вязкий гидратированный гель, уменьшающий усилия сдвига от механического воздействия содержимого кишечника на клетки эпителия, защищает последние от переваривающего действия ферментов и кислоты и защищает слизистую от дегидратации макромолекул.

Толщина слизистого слоя в среднем составляет около 0,5–1,0 мм. Основными его компонентами являются сульфатированные гликопротеины, соединенные кислородными связями, поверхностно-активные фосфолипиды, придающие ей гидрофобные свойства, и трехфазовые пептиды, контролирующее единство строения слизистой оболочки. Быстрый процесс физиологической регенерации эпителия постоянно добавляет к слизи десквамированные распадающиеся эпителиальные клетки. Нерастворимые компоненты слизи продуцируют в основном эпителиальные клетки, а растворимые — пилорические железы.

Весь пищеварительный эпителий покрыт слоем слизи, которая защищает его от бактерий и механических повреждений перемещаемым при перистальтике содержимым. Поверхность пищеварительной трубки, включая слизистую желчных и панкреатических протоков, желчного пузыря, содержит клетки, синтезирующие слизь (муцин). Хотя точный химический состав слизи изменяется по ходу пищеварительного тракта, различные молекулы муцина имеют общие свойства, являясь вязкими гликопротеидами (250–20 000 кДа).

В настоящее время идентифицированы по крайней мере четыре человеческих гена, ответственных за продукцию муцина. Слизь ведет себя как вязкий гидратированный гель, уменьшающий усилия сдвига от механического воздействия содержимого кишки на клетки эпителия, защищает последние от переваривающего действия ферментов и кислоты (Flemstrom G. et al., 1982; Isenberg J.I. et al., 1984; Konturek S.J. et al., 1985) и слизистую от дегидратации макромолекул.

Кроме того, углеводные группы на молекулах муцина имеют потенциал для конкурентной адгезии с бактериальными поверхностями и ингибированием прямой эпителиально-бактериальной адгезии, что предотвращает поверхностную бактериальную колонизацию. Бактериальному клиренсу помогает способность муцина связывать несколько бактерий.

Защитные эффекты муцина являются первоочередными в осуществлении барьерной функции, что подтверждается фактом рефлекторного увеличения продукции слизи при контакте с бактериальными токсинами и вредными химическими веществами.

Слизь также содержит белки, иммуноглобулины (в основном sIgA), EGF и другие компоненты. Эпителиальные клетки, стимулируя секрецию ионов, вызывают движение воды из клеток в полость желудка. При этом вода как бы «моет» поверхность клеток, переносит бикарбонаты в пристеночный слой слизи.

Среди перечисленных факторов в функционировании слизистого барьера желудка активно участвуют такие синтезируемые и экскретируемые в желудке химические субстанции, как простагландины E, F, I. Последние, кроме увеличения секреции бикарбоната, участвуют во внеклеточной защите, повышая

продукцию и экскрецию слизи, а также стимулируя кровоток. Кроме того, они усиливают энергетический метаболизм в эпителиальных клетках и стимулируют круговорот клеток. Простагландины повышают и эпителиальный защитный эффект за счет стимуляции слизистой (секретин, энтеролюкагон, гастрин и фактор роста EGF).

Защиту слизистой оболочки также усиливают энкефалины. Действие последних опосредуется через прекапиллярные сфинктеры, интенсификацию кровотока в слизистой желудка и кишечника, повышение потребления кислорода и через сульфгидрильные соединения — недавно открытый класс веществ, связывающих свободные радикалы (супероксид-анион, гидроксил-ион и др.).

Защитный слизистый барьер является, по определению, субъектом для агрессивного вмешательства внешних и внутренних агентов. Такими агентами чаще всего являются микроорганизмы, лекарственные вещества, желчные соли и т.д.

В норме агрессия и цитопротекция находятся в динамическом равновесии, обеспечивая функционирование защитного слизистого барьера желудка.

Большое значение в поддержании целостности барьера слизистой оболочки придается нормальному функционированию клеток желудочного эпителия. Эпителиальные клетки, выстилающие желудок и кишечник, для осуществления барьерной функции соединены в многоклеточную пластину с помощью межклеточной адгезии, плотных соединений, десмосом и фиксированы к базальной мембране. Контактный аппарат, располагаясь вокруг апикальных поверхностей эпителиоцитов, обеспечивает непрерывные циркулярные зоны с регулируемой проницаемостью. Имеются сведения, что проницаемость межклеточных контактов может регулироваться некоторыми гормонами, цитокинами и изменяться в соответствии с физиологическим состоянием органа.

В настоящее время принято разделять местный иммунитет на клеточный и гуморальный, базирующийся на общей платформе, так называемой *mucosa-associated lymphoid tissue (MALT)* — ассоциированной со слизистыми оболочками лимфоидной ткани. Данная система универсальна, и иммунный ответ во всех слизистых оболочках наблюдается одновременно, независимо от места поступления антигена.

Иммунная система слизистой желудка защищает организм человека от бактерий путем создания и поддержания различных популяций зрелых лимфоцитов, которые реагируют на инородные антигены везде, где они попадают в организм. Иммунная система имеет эффективные гомеостатические механизмы, обеспечивающие продолжительный и контролируемый иммунитет. Для обеспечения этого гомеостаза существует система высокоспециализированного микроокружения, которая контролирует дифференцировку и гомеостаз лимфоцитов.

В лимфатической системе существует сложная система рециркуляции и возвращения лимфоцитов (хominga) (Butcher E.C., Picker L.J., 1996). Большинство зрелых лимфоцитов непрерывно рециркулирует из тканей в кровь и обратно с частотой 1–2 раза в день. Рециркуляция лимфоцитов направляется активными лимфоцитарно-эндотелиальными клеточными опознавательными системами (Butcher E.C. et al., 1980). Лимфоциты про-

ходят через стенки сосудов, что позволяет для специальных субтипов лимфоцитов иметь доступ к определенным тканям, влиять на состояние локального иммунитета и воспалительный ответ. Лимфоциты, не контактирующие с антигеном, рециркулируют через вторичные лимфоидные органы, в том числе и лимфоидные скопления. Лимфоидные скопления собирают антигены с поверхности эпителия и представляют их В- и Т-лимфоцитам.

Гистоспецифичный хоминг имеет целью попадание клеток памяти и иммунобластов в места, где они наиболее вероятнее всего встретятся (или повторно встретятся) с их специфическим антигеном. Лимфоциты памяти и эффектор-ные лимфоциты рециркулируют и через нелимфоидные образования, такие как собственная пластинка слизистой желудка и кишечника (Butcher E.C. et al., 1980).

ЖКТ является основным примером гистоспецифичного хоминга специализированных эффекторных клеток с целенаправленной миграцией IgA-плазмобластов в слизистую.

В слизистой оболочке желудка находятся все клетки иммунной системы, необходимые для запуска иммунного ответа — Т- и В-лимфоциты, дифференцированные плазматические клетки, антиген-презентирующие клетки (макрофаги, В-лимфоциты и дендритные клетки), а также эффекторные (тучные) клетки.

Таким образом, защитный барьер желудка является сложной и динамической структурой, зависящей от целостности слизистого слоя, клеточных плазматических мембран, межклеточных соединений, а также от выработки секреторных продуктов, в частности бикарбонатов.

Разрушение данного барьера приводит к воспалительной реакции, которая влияет на подэпителиальные ткани, еще больше нарушая функционирование защитного барьера СОЖ.

ЛИТЕРАТУРА

Лурия Р.А. Болезни пищевода и желудка. 3-е изд. — М.; Л., 1941.

Парфенов А.И., Екисенина Н.И., Мазо В.К., Гмошинский И.В., Сафонова С.А. Барьерная функция желудочно-кишечного тракта // Тер. арх. — 2000. — № 2. — С. 64–66.

Соловей М.Г. Желудок и нарушение обмена. — М.: Медицина, 1969. — 140 с.

Augustijns P.F., Bradshaw T.P., Gan L-S.L., Hendren R.W., Thakker D.R. Evidence for a polarized efflux system in Caco-2 cells capable of modulating cyclosporin A transport // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1993. — Vol. 197. — P. 360.

Burton P.S., Conradi R.A., Hilgers A.R., Ho N.F.H. Evidence for a polarized efflux system for peptides in the apical membrane of Caco-2 cells // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1993. — Vol. 190. — P. 760.

Butcher E.C., Picker L.J. Lymphocyte homing and homeostasis // Science. — 1996. — Vol. 272. — P. 60.

Butcher E.C., Scollay R.G., Weissman I.L. Organ specificity of lymphocyte migration: mediation by highly selective lymphocyte interaction with organ-specific determinants on high endothelial venules // Eur. J. Immunol. — 1980. — Vol. 10. — P. 556.

Flemstrom G., Heylings J.R., Garner A. Gastric and duodenal HCO_3^- transport in vitro: Effects of hormones and local transmitters // *Am. J. Physiol.* — 1982. — Vol. 242. — P. G100.

Hsing S., Gatmaitan Z., Arias I.M. The function of Gp170, the multidrug-resistance gene product, in the brush border of rat intestinal mucosa // *Gastroenterology.* — 1992. — Vol. 102. — P. 879.

Isenberg J.I., Flemstrom G., Johansson C: Mucosal bicarbonate secretion is significantly greater in the proximal versus distal duodenum in the in vivo rat // *Mechanisms of Mucosal Protection in the Upper Gastrointestinal Tract* / Eds A. Allen, G. Flemstrom, A. Garner et al. — New York: Raven Press, 1984. — P. 175.

Konturek S.J., Bilski J., Tasier J., Laskiewicz J: Gut hormones in stimulation of gastroduodenal alkaline secretion in conscious dogs // *Am. J. Physiol.* — 1985. — Vol. 248. — P. G687.

Strombeck D.R., Guilford W.G. Classification, pathophysiology, and symptomatic treatment of diarrhoeal diseases. In: Strombeck D.R., Guilford W.G. (eds.) *Small animal gastroenterology.* Ed. Wolfe publishing Limited, 1991.

Глава 3

Семиотика и методы исследования заболеваний желудка

3.1. КЛИНИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Клиническое обследование больного с патологией желудка строится по традиционному плану и начинается с его расспроса.

3.1.1. Расспрос больного. Жалобы, анамнез и их значение в диагностике патологии желудка

3.1.1.1. Болевой синдром

Болевой синдром в клинических проявлениях заболеваний желудка является наиболее ярким и характерным признаком патологии гастродуоденальной зоны. Рассматривая болевой синдром, возникающий при патологических процессах, связанных с заболеваниями желудка и ДПК, следует иметь в виду, что механизмы его возникновения при патологии разных органов могут быть одинаковыми. К примеру, спастический, дистензионный и др. механизмы возникновения висцеральной боли.

Очень часто при заболеваниях гастродуоденальной зоны имеются сочетанные поражения соседних органов, вторичные, реактивные изменения, что оказывает влияние на характер болевого синдрома и требует детального его изучения для определения ведущей патологии, дифференциации от реактивных процессов.

Говоря о механизмах болевого синдрома при поражении ЖКТ в целом, следует иметь в виду, в первую очередь, тот факт, что слизистая оболочка его органов, кроме полости рта, не чувствительна ко многим стимулам, которые при действии на другие структуры организма, например на кожу, вызывает ощущение боли (Sengupta J.N., Ness T.J., Gebhart G.F., 1990; Gebhart G.F., 1994). Не чувствительны к боли висцеральная серозная оболочка и большой сальник. Рецепторы, способные участвовать в формировании болевых ощущений, локализируются в мышечных слоях стенки полых органов ЖКТ, имеющих чувствительные окончания волокон симпатического нервного сплетения. Раздражение данных рецепторов может приводить к болевому синдрому в результате трех причин:

- раздражения висцеральных нервных окончаний в результате растяжения органа (дистензии), содержимым, газом, в результате повышения давления в полости органа ≥ 30 мм Hg, особенно в условиях воспаления (Ness T.J., Gebhart G.F., 2001)¹;
- спазма гладкой мускулатуры органа;
- непосредственного раздражения рецепторных окончаний в результате воспаления, ишемии, деструкции (язвенные, опухолевые, инфильтративные процессы).

Во всех случаях для появления болевого синдрома необходима большая сила (интенсивность растяжения) и скорость воздействующих факторов, препятствующая адаптации рецепторов (Sengupta J.N., Ness T.J., Gebhart G.F., 1990). Постепенное воздействие к боли, как правило, не приводит.

В случае, если источником боли является воспалительный процесс или ишемические изменения, то раздражение висцеральных нервных окончаний осуществляется продуктами воспаления (серотонин, гистамин, лейкотриены, простагландины) или, при ишемии, тканевыми метаболитами, а также при раздражении нервных волокон в сосудистой стенке (Комаров Ф.И., Шептулин А.А., 2000). Характерно, что воспаление потенцирует появление ощущения боли, является причиной гиперсенситивности (Buéno L., Fioramonti J., Garcia-Villar R. 2000; Ness T.J., Gebhart G.F., 2001). При злокачественных опухолевых процессах боль возникает непосредственно в результате инфильтрирования и разрушения опухолью нервных окончаний органа.

При патологических процессах могут раздражаться не только висцеральные нервные окончания спланхнических спинномозговых нервов, несущие информацию о боли и дискомфорте, но и соматические, в париетальных серозных покровах (перитонеальная выстилка задней стенки брюшной полости), имеющие чувствительную спинномозговую иннервацию (Ray B.S., Neill C.L., 1947; Bingham J.R., Ingelfinger F.J., Smithwick R.H., 1950). В исследованиях последних лет показано, что в передаче болевой информации, особенно от верхних отделов ЖКТ, участвуют и проводящие пути, ассоциированные с блуждающим нервом (Lennerz J.K., Dentsch C., Bernardini N. et al., 2007).

¹ Следует отметить, что без условий воспаления, в отсутствие сенситизации его медиаторами, отсутствие ощущения боли может наблюдаться и при значительно большем повышении внутриполостного давления, например до 70 мм рт.ст. (Janig W., 1996).

В целом принято делить болевой синдром на *висцеральный, соматический (париетальный)* и *смешанный*. Как правило, чисто висцеральным являются *спастический* и *дистензионный* болевые синдромы, а боль при вовлечении париетальных серозных покровов приобретает характер соматической.

П.Я. Григорьев (1986), описывая клиническую картину ЯБ, отдельно выделял *висцеральный болевой синдром с иррадиацией* (вверх и влево при язвах верхних отделов желудка, в правое подреберье при язвах антрального отдела и ДПК). Данный синдром характерен для язвенного процесса, распространяющегося на все слои органа с перипроцессом, но без пенетрации.

Висцерально-соматический (смешанный) болевой синдром был описан Г.А. Захарьиным и Н. Head как результат взаимодействия висцеральных и соматических дерматомов в задних рогах спинного мозга. В результате данного взаимодействия болевые ощущения от внутренних органов проецируются в определенных областях поверхности тела, на коже, проявляясь зонами гиперестезии (зоны Захарьина–Геда). Считается, что данный феномен наблюдается при достаточно распространенном воспалительном процессе в органе.

Некоторые авторы квалифицируют данный болевой синдром как *отраженный* (рефлекторный) (Eigler F.W., 1992; Glasgow R.E., Mulvihill S.J., 1998; Cremins J.E., McNally P. R., 1999), последний существует в двух видах:

- не связанный непосредственно с патологией органов брюшной полости и передающийся от различных органов (например, грудной клетки);
- иррадирующий из брюшной полости в области, не являющиеся местом поражения органа, но имеющие общую нейросегментарную иннервацию с пораженным органом (например, иррадиация боли при остром холецистите в область правой или левой лопатки).

Считается, что феномен иррадиации, сопровождающий висцеральные боли, также связан с явлением двойной иннервации ЖКТ. Ряд авторов предлагают выделить данный вид боли как самостоятельный — *иррадирующая боль* (Wiley J.W., 1999).

Помимо перечисленных механизмов возникновения болевого синдрома, выделяют психогенный механизм (психогенные боли) (Григорьев П.Я., Яковенко Э.П., 2002), возникающие без периферического воздействия, или когда воздействие с периферии играет роль пускового момента «толчка». Данный вид болевого синдрома чаще наблюдается при патологии, сопряженной с психической деятельностью человека и ее патологическими состояниями (депрессии, психозы и пр.).

Кроме того, болевой синдром, наблюдающийся при патологии ЖКТ и, в частности, гастродуоденальной зоны, может быть связан не только с органической патологией, а носить функциональный характер, быть связанным с нарушением функции (в первую очередь моторной). Немаловажное значение в этом случае имеет нарушение порога чувствительности нервных окончаний органов пищеварительной системы, возникающее в результате воздействия различных сенсibiliзирующих агентов, приводящих к дискоординации регуляторного влияния нейрогуморальных факторов (стресс, дезадаптация, психосоциальные факторы, инфекция, генетическая предрасположенность, особенности конституции и пр. факторы). Данные фак-

торы могут быть первичными в формировании функциональной патологии (Grover M., Drossman D.A. et al., 2008). В результате сенсбилизации висцеральных рецепторов может возникать так называемая висцеральная гипералгезия (Thompson W.G., Longstreth G.F. et al., 1999; Полуэктова Е.А., 2001). В данном случае имеет место неадекватность реакции рецепторов к естественным раздражающим агентам, действующим в физиологическом диапазоне. Гипералгезия — это следствие усиленного ответа чувствительных нейронов задних рогов спинного мозга на стимуляцию, проводимую от низкороговых механорецепторов.

Существует мнение, что большое значение в развитии гипералгезии играют серотонин и серотониновые рецепторы разных типов. Серотонин обладает хорошо изученным воздействием на моторику, секрецию и чувствительность органов ЖКТ через центральные и периферические нейромедиаторные пути (Pharmacol Br.J., 2004). Более 80% серотонина в организме человека сконцентрировано в энтерохромаффинных клетках ЖКТ (Gershon M.D., 2004). Серотонин высвобождается из этих клеток в ответ на химическое либо механическое раздражение слизистой оболочки (Gershon M.D., 2003) или в ответ при экспериментальных моделях стресса (Orlicz-Szczesna G., Zabel M., Jaroszewski J., 1989). Желудочно-кишечная нервная система состоит из полуавтономных эффекторных систем, которые связаны с центральной вегетативной системой. При освобождении серотонина из энтерохромаффинных клеток происходит инициация вагусных рефлексов — перистальтических, выделительных, сосудорасширяющих, ноцицептивных. Парасимпатический и симпатический отделы вегетативной нервной системы образуют автономную нервную систему ЖКТ через афферентные и эфферентные связи. Текущие двунаправленные отношения «дуга мозг-ЖКТ» с участием 5-HT-рецепторов оказывают существенное влияние на эффекторные системы (Mayer E.A., Tillisch K., Bradesi S., 2006). Нарушенная 5-HT-трансмиссия может привести к возникновению как желудочно-кишечных, так и общих симптомов со стороны ЖКТ и открытию путей для их коррекции агонистами серотониновых рецепторов (Walton S.M., 2000; Fujii Y., Tanaka H., Kawasaki T., 2001; Crowell M.D., 2004; Tack J., Muller-Lissner S., Bytzer P. et al., 2005; Tack J., Broekaert D. et al., 2005; Sanger G.J., Andrews P.L., 2006).

Серотониновые рецепторы, в частности 5-HT₁ и 5-HT₄, участвуют в сенсорных и рефлекторных реакциях на раздражители при гастроинтестинальных расстройствах, обуславливая такие проявления, как тошнота, рвота, запор или диарея, нарушения пищевого поведения, боли в животе, измененные сенсорные рефлексы (Read N.W., Gwee K.A., 1994). Было высказано предположение, что селективные ингибиторы обратного захвата серотонина могут влиять на функцию 5-HT₁ рецепторов и улучшить симптоматику со стороны ЖКТ и явлений сопутствующей депрессии у пациентов. Трициклические антидепрессанты [амитриптилин, имипрамин (мелипрамин*)], антидепрессанты ряда селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, такие как флуоксетин, пароксетин, циталопрам, клопирамин[®], литоксетин[®], тразодон и ряда селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина — дулоксетин, улучшают симптомы со стороны ЖКТ, по ряду иссле-

дований и обзоров (Lucchelli A. et al., 1995; Rodenbeck A., Cohrs S., Jordan W. et al., 2003; Tabas G., Beaves M., Wang J. et al., 2004; Vahedi H., Merat S. et al., 2005; Ford A.C., Talley N.J. et al., 2009; Friedrich M., Grady S.E., Wall G.C., 2010). Долгосрочные побочные эффекты являются общими при лечении антидепрессантами и связаны с антихолинергическим, серотонинергическим, седативным, антигистаминным и α -адренергическим эффектами. Эти эффекты необходимо учитывать при выборе подхода к лечению, поскольку описанные выше антидепрессанты влияют на моторику ЖКТ, что должно учитываться при выборе данных лекарственных средств (Chial H.J., Camilleri M. et al., 2003) (рис. 3.1).



Рис. 3.1. Основные роли 5-HT рецепторов в ЖКТ (по Chial H.J., Camilleri M. et al., 2003)

Кроме того, может иметь место и неадекватность реакции органа на боль в целом или его структур. мышечной системы, в частности — динамическая гипералгезия (аллодиния).

В норме активация низкопороговых механорецепторов не связана с болевыми ощущениями. Развитие аллодинии связано с развитием центральной сенситизации (Новиков А.В., Яхно Н.Н., Алексеев В.В., 1999; Новиков А.В., Солоха О.А., 2000; Woolf C., Mannion R., 1999). Авторы указывают, что в основе центральной сенситизации лежит сложный многокомпонентный механизм, описываемый ниже. В первую очередь это стойкая деполяризация мембран. Основным возбуждающим нейротрансмиттером в первичных афферентах является глутамат. Существует два типа глутаматных рецепторов на постсинаптической мембране чувствительных нейронов задних рогов спинного мозга: первый — это рецепторы аминокислоты 3-гидрокси-5-метилтетразолил-4-пропионовой кислоты, и второй — это N-метил-D-аспартат рецепторы. Активация ноцицепторов ведет к высвобождению глутамата из пресинаптических мембран, и он, взаимодействуя с постсинаптическими глутаматными рецепторами аминокислоты 3-гидрокси-5-метилтетразолил-4-пропионовой кислоты, вызывает быструю деполяризацию мембран нейронов заднего рога и при пре-

вышении порога возбуждения генерирует потенциал действия. Этот механизм лежит в основе проведения нормальных ноцицептивных стимулов. Другой тип глутаматных рецепторов — это N-метил-D-аспартат-рецепторы, связанные с кальциевыми каналами клеточных мембран, находящихся в неактивном состоянии. Эти каналы неактивны, поскольку они блокированы ионами магния. Однако при развитии преходящей деполяризации мембраны, связанной с функцией ноцицепции, эти каналы открываются, обеспечивая транспорт кальция, а после восстановления полярности снова закрываются. В случае поражения периферических нервов процессы поляризации и деполяризации клеточных мембран претерпевают глубокие изменения. Субстанция P, находящаяся вместе с глутаматом в центральных терминалях первичных афферентов, при поражении нерва выделяется и активирует нейрокинин-1-рецепторы, в результате чего увеличивается время деполяризации и возрастает внутриклеточная концентрация ионов кальция. Этот процесс активирует протеинкиназу C, которая фосфорилирует белковые фрагменты N-метил-D-аспартат-рецепторов, а эти белки, в свою очередь, связываются с ионами магния и открывают каналы, по которым кальций начинает активно поступать внутрь клетки, повышая возбудимость мембраны с развитием стойкой деполяризации. Кроме того, ионы кальция, поступая в клетку, активируют внутриклеточные ферменты, в том числе NO-синтазу, что вызывает синтез оксида азота (NO). Оксид азота играет роль свободно диффундирующего нейротрансмиттера, резко усиливающего болевую передачу. Именно с нейротрансмиттерными функциями оксида азота связывают феномен резкого увеличения амплитуды потенциалов действия на мембране чувствительных нейронов заднего рога спинного мозга.

Центральная сенситизация характеризуется тремя признаками: появлением зоны вторичной гипералгезии; усилением ответа на надпороговые раздражения; появлением ответа на подпороговое раздражение. Эти изменения клинически выражаются появлением гипералгезии на болевые стимулы, распространяющейся гораздо шире в зонах повреждения, и включают эффект гипералгезии на неболевую стимуляцию. У части пациентов аллодиния может наблюдаться при отсутствии других признаков спонтанной боли. В этом случае активация нейронов задних рогов развивается не за счет раздражения низкопороговых механорецепторов, а за счет нарушения механизмов, обеспечивающих центральные тормозные влияния. Эти механизмы также связаны с нисходящими серотонин- и норадренергическими влияниями. Серотонин действует на 5HT-рецепторы, адренергические влияния осуществляются через спинальные α_2 -рецепторы, которые тормозят выделение субстанции P из центральных терминалей первичных афферентов. Обсуждаются и другие механизмы, в частности так называемый феномен «прорастания» A-волокон в задних рогах спинного мозга. Функционально значимо в этом процессе то, что в норме нейроны второй пластины получают только ноцицептивную информацию и поступление неболевой стимуляции может ошибочно расцениваться нервной системой как боль. Этот механизм является анатомическим субстратом аллодинии.

Следующим механизмом является механизм переключения фенотипа. Его суть в том, что в результате повреждения нерва (например, цитостати-

ками) могут меняться его фенотипические свойства. Эти свойства нейрона, связанные с синтезом белков, используемых для его роста и поддержания жизнедеятельности, контролируются фактором роста нервов. Фактор роста нервов ретроградно с аксоплазматическим током транспортируется от иннервируемых тканей к телу чувствительного нейрона, где регулирует концентрацию нейропептидов, выполняющих функцию трансммиттеров. В результате подобных изменений фенотипических свойств стимуляция низкопороговых механорецепторов, связанных с А β -волоконнами, может вызывать выделение субстанции Р и ее последующее взаимодействие с постсинаптическими мембранами нейронов заднего рога спинного мозга с развитием их гипервозбудимости, в норме развивающейся только на ноцицептивные стимулы. Развитие первичной гипералгезии связано со снижением порога возбуждения в периферических терминалях ноцицепторов и называется периферической сенситизацией. В результате повреждения нерва развивается антидромное проведение импульсов по сенсорным волокнам. Эти антидромные импульсы стимулируют выделение из периферических терминалей субстанции Р и кальцитонин-ген-высвобождающего пептида, которые вызывают периферическую сенситизацию как поврежденных, так и неповрежденных волокон (Новиков А.В., Яхно Н.Н., Алексеев В.В., 1999; Новиков А.В., Солоха О.А., 2000; Woolf C., Mannion R., 1999).

В конечном результате может возникать дискинезия (гиперсегментарный гиперкинез, антиперистальтический гиперкинез, или дискоординация тонического и пропульсивного компонентов моторики, реже — дистонический гипо- или акинез, либо имеет смешанный характер). Дискинезия является в данном случае следствием несостоятельности регуляторных взаимоотношений между ЦНС, вегетативной нервной системой, нейроэндокринным аппаратом и ЖКТ (Полуэктова Е.А., 2001). Дисмоторика, в свою очередь, может давать тот или иной висцеральный болевой синдром (спастический или атонический, за счет перерастяжения органа повышенным внутрипросветным давлением), а также приводить к появлению других симптомов — метеоризма, диареи, запора, их сочетаний и чередований в различных комбинациях. Указанные диспептические явления, в свою очередь, могут вызывать или усугублять болевой синдром. Данный механизм, в частности, имеет место при синдроме раздраженного кишечника, билиарных дисфункциях желчного пузыря и сфинктерного аппарата ЖВП (Corazziari E. et al., 1999).

Следует также учитывать, что у 2% пациентов болевой синдром при функциональной патологии не связан с моторными или другими нарушениями функций органов ЖКТ и выделяется в отдельную категорию (Thompson W.G., Longstreth G.F. et al., 1999).

Как указано выше, перенастраивать, понижать порог чувствительности рецепторов к боли могут и органические патологические процессы, токсическое повреждение, воспалительный процесс.

Так или иначе, в развитии висцерального болевого синдрома при заболеваниях органов ЖКТ и ДПК, в частности, большое значение имеет нарушение моторной функции органа. Без вовлечения последней многие серьезные патологические процессы могут длительное время протекать бессимптомно.

И, наоборот, при функциональной патологии подчас выраженный болевой синдром может быть и не обусловлен органическим процессом.

Участие мышечной системы в болевых ощущениях напрямую связано с процессами возбудимости и сократимости гладкомышечных клеток органов ЖКТ, которые, в свою очередь, зависят от концентрации внутриклеточного Ca^{2+} , ионы которого непосредственно участвуют в процессе сокращения мышечных волокон. Кроме того, немаловажное значение в мышечном сокращении играет активность фосфодиэстеразы, расщепляющей цАМФ, обеспечивая процесс сокращения необходимой энергией. На транспорт Ca^{2+} и мышечное сокращение влияют ряд медиаторов: ацетилхолин, норадреналин, серотонин, холецистокинин, мотилин и др. Известно, что серотонин участвует в мышечном сокращении через ряд рецепторов. Так, связывание последнего с $5-HT_2$ рецепторами вызывает расслабление мышечного волокна, а активизация $5-HT_1$ рецепторов приводит к их сокращению. Другие пептиды, в частности семейства тахикинина, повышают моторную активность миоцитов, в том числе и опосредованно, через ацетилхолин-зависимый механизм. Активизация М и D опиоидных рецепторов также вызывает повышение мышечной активности, а воздействие на К-рецепторы угнетает ее.

Первые нейроны, воспринимающие раздражения, трансформируемые в болевые, находятся в спинальных ганглиях. Аксоны этих клеток в составе задних корешков входят в спинной мозг и оканчиваются на нейронах задних рогов. Нейроны второго порядка образуют с последними синаптические контакты. Далее по спиноретикулярному и спиноталамическому трактам возбуждение достигает ретикулярной формации продолговатого мозга, моста зрительного бугра. Затем из ретикулярной формации возбуждение поступает в лимбическую систему и передние отделы коры головного мозга, а из нейронов зрительного бугра — в постцентральную извилину, где и происходит осознание ощущения боли (Wiley J.W., 1999).

Большое влияние оказывает на ощущение боли состояние психики человека (возбуждение, депрессия и пр.). В данном случае на ощущение боли оказывает влияние эндогенная опиатная система с ее рецепторным аппаратом, расположенным в окончаниях чувствительных нервов, в нейронах спинного мозга, в стволовых ядрах, в таламусе и лимбических структурах ЦНС. Действие опиатной системы опосредуется через индуцируемое рецепторным аппаратом выделение эндорфинов и энкефалинов, блокирование ими выделения субстанции Р, что приводит к снижению интенсивности болевых ощущений либо, при неэффективности опиатной системы, — к появлению или интенсификации болевого синдрома. Немаловажное значение, как уже указывалось выше, в формировании абдоминального болевого синдрома при органической и функциональной патологии ЖКТ имеет обмен серотонина и норадреналина. В частности, норадреналин опосредует увеличение активности противоболевых систем (Григорьев П.Я., Яковенко Э.П., 2002).

Указанные виды болевого синдрома (висцеральный и соматический) отличаются по характерным субъективным признакам. Висцеральный болевой синдром воспринимается чаще как тупая, ноющая боль без четкой локализации. Больные обычно указывают на регион, в котором данная боль просциру-

ется. Так, при патологии желудка и ДПК висцерально обусловленные болевые ощущения обычно локализуются в эпигастральной области и носят разлитой характер. Нечеткость локализации боли связана в первую очередь с тем, что количество нервных окончаний в органах ЖКТ значительно меньше, чем в коже, а также с иннервацией из нескольких сегментов с обеих сторон спинного мозга. Дистензионные боли чаще носят распирающий характер: ощущение тяжести, инородного тела, иногда приобретают жгучий характер (ощущение жжения, тепла и пр.). Спастические боли обычно более острые (колики) — «режущие», «тянущие», «схватывающие».

Говоря о наиболее характерной локализации болевого синдрома висцерального происхождения, связанного с поражениями желудка, ДПК, желчевыводящей системы, поджелудочной железы, следует сказать, что во всех этих случаях боли чаще локализуются в зоне эпигастрия по средней линии (подложечная область). Только при присоединении соматической компоненты (распространение процесса на париетальную брюшину, резкое перерастяжение органа или спазм мускулатуры) боли приобретают типичную локализацию. Например — в правом подреберье при остром холецистите, желчной колике.

Соматический болевой синдром, как правило, более четко локализован и значительно острее и выраженнее по силе, чем висцеральный. Больной обычно четко показывает пальцем, где болит, шадит от механического воздействия больное место, так как данная боль значительно усиливается при кашле, сотрясении, поколачивании, перемене положения тела и пр. Пациент с данным болевым синдромом иногда занимает причудливое вынужденное положение и как бы застывает в нем, а при висцеральном болевом синдроме часто «не находит себе места». В ряде случаев, при прободении язвенного дефекта, болевой синдром приобретает острейший характер, как от удара кинжалом.

Анализ субъективных признаков болевого синдрома позволяет иногда с большой точностью определить причину, характер и особенности патологического процесса в брюшной полости. Так, при остром гастрите, дуодените, эрозивно-язвенном поражении желудка и ДПК, функциональной диспепсии, если в механизме болевого синдрома участвует кислотный фактор, то чаще всего болевой синдром возникает после стимулирования кислотообразования в ответ на прием пищи. Данный болевой синдром обычно связан со спазмом гладкой мускулатуры желудка, носит острый, «режущий» характер, локализуясь в подложечной области.

Если патологический процесс связан с атонией желудка, гастро- и дуоденостазом, то болевой синдром характеризуется чувством распираания, «инородного тела», иногда носит «тянущий», «грызущий» характер, в отличие от болевого синдрома спастического характера, связанного с нарушением эвакуаторной функции других отделов кишечника, носящих чаще характер колик.

При распространении патологического процесса на все слои органа и при перипроцессе, а также при пенетрации язвенного дефекта возможно появление соматической компоненты в висцеральном болевом синдроме (смешанный характер болей), а также иррадиации болей, направление которой взаимосвязано с локализацией патологического процесса (язвенного дефекта).

Чаще всего боли иррадиируют в спину. В целом иррадиация свидетельствует о локализации и глубине процесса в стенке органа, а также об интенсивности поражения и раздражающих нервные рецепторы стимулах, что доказано экспериментально. Так, при незначительном раздражении органа дистензией баллоном вначале появляется типичная висцеральная боль без иррадиации, затем, по мере увеличения давления в баллоне и растяжения стенки ДПК, возникает иррадиация в спину на уровне T_6-T_{10} (Wiley J.W., 1999), как раз на том уровне, где входят в спинной мозг афферентные нервные волокна от желудка, ДПК, желчного пузыря и поджелудочной железы.

При анализе болевого синдрома, кроме связи с приемом пищи и субъективных характеристик, необходимо учитывать его остроту, длительность и периодичность. Так, как уже указано, внезапные, острейшие боли возникают применительно к патологическим процессам (язвенный дефект) в области желудка и ДПК, при его перфорации. Быстро нарастающие боли, в течение нескольких минут, наблюдаются при ЯБ, остром панкреатите. Постепенно нарастающие боли и длящиеся часами характерны для острого холецистита, дивертикулов ДПК. Интермиттирующая и коликообразная боль, длящаяся часами, может наблюдаться при подостром панкреатите (Григорьев П.Я., Яковенко Э.П., 2002).

Висцеральная боль длится обычно недолго, но ей свойственны периодичность и рецидивы. Соматический болевой синдром, как правило, характеризуется постоянными болями, иногда нарастающими по интенсивности, до невыносимых болей, при онкологической патологии.

Важной характеристикой висцерального болевого синдрома является сочетание боли с другими субъективными симптомами, автономными вторичными эффектами: потоотделение, беспокойство, бледность кожи, тошнота, иногда рвота, не приносящая облегчения (Cremins J.E., McNally P. R., 1999).

Немаловажное значение имеет и сбор информации о том, что купирует болевой синдром: спазмолитики, антисекреторные, желчегонные препараты, антациды, прокинетики или только анальгетики. При абдоминальном болевом синдроме, связанном с функциональной патологией, боли могут купироваться психотропными средствами, исчезать при смене больным обстановки, при назначении постельного режима, физического и психического покоя. Характерной чертой болевого синдрома, связанного с функциональной патологией, является его отсутствие во время сна больного и усиление утром или в дневные часы.

Следует учитывать также зависимость болевого синдрома от характера принимаемой пищи, ее раздражающих свойств, ощелачивающей способности. Так, прием острой пищи, мясных бульонов чаще вызывает боль у пациентов с язвенным поражением желудка и ДПК, а молочная пища, в том числе сметана, уменьшает болевой синдром. Наоборот, прием жирного молока и молочных продуктов может вызвать болевой синдром при поражении поджелудочной железы и ЖВП. При этом характер самого висцерального болевого синдрома может быть схожим по испытываемым ощущениям.

Анализируя болевой синдром, локализующийся в эпигастральной области, следует учитывать возможное наличие сочетанной патологии верхних

отделов ЖКТ, что, безусловно, оказывает влияние на характер и особенности болевого синдрома.

3.1.1.2. Диспептический синдром

Кроме болевого синдрома, больные с патологией гастродуоденальной зоны часто предъявляют жалобы диспептического характера (тошнота, рвота, тяжесть в эпигастральной области, отрыжка, изжога, диарея, запор, метеоризм). Механизмы возникновения данных симптомов зависят от конкретной патологии, но имеют и общие звенья.

Рвота как естественный физиологический акт, направленный на удаление попавших в желудок токсичных агентов, чаще связана с его поражением. Однако, не принимая в расчет все случаи рвоты, не связанной с поражением желудка (пищеводная, мозговая, рефлекторная), следует учесть, что симптом рвоты может наблюдаться при патологии ДПК, системы желчеотделения, поджелудочной железы как смежных органов, тесно связанных как анатомически, так и нейрогуморально с желудком. Все вышесказанное относится и к симптому тошноты, который появляется при подпороговом раздражении рвотного центра и может наблюдаться значительно чаще, чем рвотные явления и независимо от рвоты. Кроме того, появление тошноты может возникать при сильных сокращениях желудка и раздражении нервных сплетений брюшной и грудной полостей (Васильев Ю. В., 2002).

Под тошнотой понимают симптомокомплекс, включающий ощущение дурноты и дискомфорта в области эпигастрия, а также вегетативные проявления (слабость, потливость, слюнотечение, головокружение, вплоть до полуморочного состояния, тахикардия, учащение дыхания, гипотензия и пр.).

Рвотный центр расположен в продолговатом мозге рядом с центрами дыхания и слюновыделения. В активизации рвотного центра принимает участие хеморецепторная триггерная зона, расположенная в области дна IV желудочка за гематоэнцефалическим барьером. Раздражение рецепторов данной зоны осуществляется через кровоток (циркулирующие химические вещества, токсины, лекарства и прочие субстанции) и нейрогенным путем (из зоны лабиринта). Характерно, что данная триггерная зона может вызвать рвоту только опосредованно, через рвотный центр. Рвотный центр и данная триггерная зона объединены многочисленными нервными связями. В передаче информации большую роль играют нейропептиды, в частности серотонинергическая система (Sanger G.J., Andrews P.L., 2006). Кроме того, рвотный центр может активизироваться в обход данной триггерной зоны за счет вагальных и нервных симпатических афферентных импульсов, поступающих из органов ЖКТ, в частности при растяжении области привратника, луковицы ДПК, желчного пузыря, желчных протоков, раздражении брюшины, поджелудочной железы.

Характерно, что рвотный акт начинается с высокоамплитудных антиперистальтических сокращений, которые возникают вначале в средней части тощей кишки, распространяясь в оральном направлении, захватывая двенадцатиперстную кишку, привратник и антральный отделы желудка. Характерно, что при данном рефлекторном акте в желудок поступает и содержимое прок-

симальных отделов тонкой кишки. После опорожнения желудка ретроперистальтические волны сменяются аборальными пропульсивными сокращениями ДПК и тощей кишки, быстро эвакуирующими содержимое в дистальном направлении, в толстую кишку, что может сопровождаться явлениями диареи (Колмакова О.З., Шептулин А.А., 2000).

К этиологическим факторам тошноты и рвоты, источником которых может быть патология ДПК и смежной зоны ЖКТ, являются чаще всего тошнота и рвота висцерального происхождения, связанные с раздражением СОЖ и ДПК бактериальными токсинами и химическими веществами. Немаловажное значение имеет ДГР, а также растяжение желудка и ДПК при функциональном и органическом гастро- и дуоденостазе, нарушение моторно-эвакуаторной функции желудка и ДПК.

Чаще всего данные явления могут наблюдаться при синдроме функциональной диспепсии, относящемся к функциональной патологии желудка. Причем при дискинетическом варианте характерны появление чувства переполнения в эпигастрии после еды, быстрого насыщения (расстройство аккомодации желудка), отрыжка воздухом, пищей, кислым, тухлым, прогорклым (в зависимости от вида содержимого желудка, его секреторной активности). При болевом варианте функциональной диспепсии (ФД) тошнота и рвота часто сопровождаются отрыжкой горьким, чувством горечи во рту по утрам, возникающим из-за наличия дуоденогастрального рефлюкса.

Сопровождается явлениями тошноты и рвоты также гастростаз. Последний может сопровождать и осложнять течение сахарного диабета, гипотиреоза, наследственных полинейропатий и многих других состояний (Шульпекова Ю.О., Ивашкин В.Т., 2001; Шептулин А.А., 2007; В. Т. Ивашкин, А. А. Шептулин, 2008; Лялюкова Е.А., Ливзан М.А., 2011; Maleki D., Locke G.R. III, Camilleri M. et al., 2000). Рядом авторов выделяется спастическая рвота, связанная с рубцовыми послеязвенными сужениями в области привратника и ДПК (Крылов А.А., 1988).

Важной клинической характеристикой рвоты, связанной с поражением желудка и ДПК, является последующее за рвотным актом облегчение состояния, снятие боли. Особенно данное явление свойственно рвоте, связанной с поражением желудка, при нарушении его эвакуаторной функции как органического, так и функционального происхождения. При холецистите и панкреатите рвота облегчения в состоянии не вызывает.

Изжога — жгучие ощущения, локализованные в области пищевода, глотки, в эпигастральной зоне. По многочисленным данным современных исследований в нашей стране и за рубежом, симптом изжоги отмечают от 20 до 50 и более процентов населения планеты. Данный симптом связан с вовлечением в патологический процесс пищевода, его структур и возникает чаще всего при забросе в его просвет содержимого желудка при гастроэзофагеальном рефлюксе. Изжога — это кардинальный, часто моносимптом ГЭРБ. Считается, что главным в механизме данного симптома при ГЭРБ является раздражение слизистой оболочки пищевода кислотой и пепсином, причем решающим фактором является частота, интенсивность и продолжительность кислотных забросов, время с $\text{pH} < 4$, связаны с деструктуризацией антирефлюксного механизма

кардии (Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., 2010; Лазебник Л.Б., Бордин Д.С., Машарова А.А., 2007; Маев И.В., Самсонов А.А., 2009; Joelsson B., Johnsson F., 1989; Voeckxstaens G.E., 2007; Dent J., 2008). Кроме того, имеются данные, что симптом изжоги может быть вызван компонентами пищи, забросом желчи или механическим перерастяжением пищевода, а сам пищевод, вернее его мышечная система (продольные мышцы), при ощущении больным изжоги заметно сокращаются (Pehlivanov N.D. et al., 1999).

При патологии желудка и пищевода очень часто происходит перекрест основных симптомов (Ливзан М.А., Костенко М.Б., 2012; Tack J., Caenepeel P., Arts J. et al., 2005; Drossman D.A., 2006; Tack J., Talley N.J., Camilleri M. et al., 2006; John Keohane, 2007; Young Wook Noh M.D. et al., 2010). Известно, что симптом изжоги очень часто наблюдается у больных с функциональной диспепсией, ЯБ, иногда наблюдаясь и в качестве моносимптома, который является достоверным признаком очередного обострения заболевания. Присутствие данного симптома может быть связано с общими механизмами патогенеза функциональных нарушений — дисбалансом моторики и/или нарушением чувствительности слизистой по типу гиперчувствительности к различным раздражителям, как патологическим, так и физиологическим, особенно если при эндоскопии не выявляются ни визуальные, ни морфологические признаки органического поражения пищевода — эндоскопически негативная, неэрозивная ГЭРБ. Однако в соответствии с Римскими критериями II и III наличие преобладающего симптома изжоги у больных с функциональной диспепсией было рекомендовано рассматривать как свидетельство примата ГЭРБ, а больные с ФД могут иметь в клинических проявлениях симптом изжоги, но он в этом случае не должен быть на первом месте среди других симптомов (Talley N.J., Standhellini V. et al., 1999; Drossman D.A., 2006). Вместе с тем консенсусы определили, наряду с неэрозивной ГЭРБ, и понятие функциональной изжоги, наблюдающейся у пациентов с отсутствием патологического, по критериям кислотных забросов, гастроэзофагеального рефлюкса или другой патологии пищевода (Пасечников В.Д., 2003; Щербинина М.Б., 2008; Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Н.Г., 2011; Barlow W.J., Orlando R.C., 2005; Drossman D.A., 2006).

Кроме этого, изжога может наблюдаться и при желчных дуоденогастральном и гастроэзофагеальном рефлюксах, которые часто сопровождают патологию ЖВП, поджелудочной железы, дуоденостаз. В этом случае одновременно с изжогой больные часто предъявляют жалобы на чувство горечи во рту, особенно по утрам. Обнаружено, что комбинированный (желчный) рефлюкс наблюдается у 50% больных с неэрозивной ГЭРБ, в 79% сопровождается эрозивным эзофагитом, а в 95% наблюдается при пищевом Барретта (Пасечников В.Д., 2003).

Взаимосвязь симптома изжоги и патологии региона ДПК, системы желчеотделения может просматриваться и в том, что наиболее распространенным триггером симптомов ГЭРБ, особенно неэрозивной ГЭРБ, является пища, в особенности богатая жирами. Известен факт модуляции восприятия кислотных рефлюксов как симптома изжоги, после введения жира в двенадцатиперстную кишку больным с ГЭРБ (Пасечников В.Д., 2003). Существует

мнение, что в появлении симптома изжоги играет определенную роль рецепторный аппарат ДПК, реагирующий на поступление жирной пищи в ее просвет выделением холецистокинина и других регуляторных пептидов, которые и влияют на процессы висцерального восприятия в пищевом тракте, в том числе и на кислотные забросы, модулируя появление изжоги.

Таким образом, к симптому изжоги у больных с поражением гастродуоденальной зоны необходимо подходить очень внимательно, проводя исследование не только желудка, ДПК, но и пищевода, помня о частом сочетании и взаимосвязи патологии данных органов.

Диарея. Диарейный синдром — клинический симптомокомплекс, характеризующийся учащенным, реже однократным, опорожнением кишечника с выделением жидких каловых масс (Парфенов А.И., 1998; Парфенов А.И., 2002; Farthing M.J., 2000). В среднем за сутки здоровый взрослый человек выделяет около 300 г кала, на 50% состоящего из живых и мертвых бактерий, остальное — бесструктурная масса (детрит), включающая непереваренные остатки пищи и слущенный эпителий. Величина отделяемого толстой кишки в норме может увеличиваться при употреблении больших количеств пищи, богатой растительной клетчаткой и другими трудно перевариваемыми ее компонентами. Однако в данном случае каловые массы, как правило, не теряют своего оформленного характера, а частота дефекаций укладывается в норматив — от 1 раза в 2 сут до 2 раз в сутки (Парфенов А.И., 1998; Gilman A.G., 1996). Чаще всего увеличение количества кала является одним из общих признаков нарушения пищеварения, обычно наблюдаемое, когда выпадает действие основных пищеварительных ферментов или происходит нарушение всасывания. На характер и количество стула большое влияние оказывает содержание в кале воды (в норме до 80%).

При диарее каловые массы приобретают жидкую консистенцию за счет избытка жидкости (вода, экссудат, слизь). Независимо от этиологии, любая диарея является проявлением нарушения баланса между поступлением и всасыванием воды и электролитов в кишечнике. Диарея не является самостоятельной патологией, а частым проявлением многих заболеваний желудочно-кишечного тракта. Различают острую и хроническую диарею. Длительность острой диареи не превышает 2–3 нед. При длительном (более 2–3 нед) течении диареи или при установленных эпизодах рецидивирующей диареи в анамнезе ставят диагноз синдрома хронической диареи. Патогенетически данный синдром, так же как и синдром острой диареи, возникает вследствие расстройства пищеварения, всасывания, секреции и связан главным образом с нарушением транспорта воды и электролитов в ЖКТ (Крумс Л.М., 2002; Lipsy V.S., Adelman M., 1993).

Большое значение в возникновении любой диареи играет раздражение рецепторного аппарата кишки продуктами воспаления, неполноценного пищеварения, не связанными с пищей пищеварительными секретами (СК, желчь), бактериальными токсинами, токсинами гельминтов и пр. факторами. Диарея может наблюдаться при хроническом атрофическом (ахиллическом) гастрите, дискинезии ЖВП, сопровождающейся несвоевременным выделением желчи в межпищеварительный период, при дисфункции сфин-

ктера Одди после холецистэктомии, остром и хроническом холециститах, при экскреторной недостаточности поджелудочной железы, особенно после хирургических вмешательств на последней. Иногда диарейный синдром может развиваться у лиц, перенесших ваготомию, резекцию желудка с формированием «слепой» петли. Развивающийся в данных случаях диарейный синдром чаще всего является хроническим, рецидивирующим вместе с основной патологией. Диарею могут вызывать некоторые лекарственные средства: антибиотики (в основном β -лактамы), нестероидные противовоспалительные средства, калийсодержащие препараты, заменители сахара (сорбит, ксилит), непрямые антикоагулянты, хинидин[®], препараты наперстянки, холестирамин[®] и др.

В ответ на воздействие перечисленных этиологических факторов запускаются те или иные механизмы патогенеза диареи:

- кишечная гиперсекреция;
- повышение осмотического давления в полости кишки;
- нарушение кишечного транзита;
- кишечная гиперэкссудация.

Наиболее часто развивается *гиперсекреторная диарея*, возникающая при преобладании секреции воды и натрия в просвет кишки над всасыванием. Основными активаторами секреции являются бактериальные экзотоксины (энтеротоксины), вирусы, лекарственные продукты (в том числе слабительные, содержащие антрагликозиды), желчные кислоты и другие биологически активные вещества. Через данный механизм реализуется и диарейный эффект, связанный с бактериальной деятельностью, приводящей к увеличению образования свободных желчных кислот и параллельному уменьшению конъюгированных. Это, в свою очередь, приводит к накоплению в просвете кишки длинноцепочечных жирных кислот. Вызывают гиперсекрецию секретин, VIP, простагландины. Все перечисленные вещества, включая некоторые токсины бактерий, стимулируют секреторный процесс через цАМФ-зависимый механизм.

Классическим примером данного вида диареи является диарея при холере. Экзотоксин («холероген») проникает через рецепторные зоны в энтероциты и активизирует аденилатциклазу, которая способствует усилению синтеза цАМФ. Это приводит к повышению секреции электролитов и воды энтероцитами в довольно постоянном соотношении (5 мг натрия хлорида, 4 мг натрия гидрокарбоната и 1 мг калия хлорида в 1 г отделяемого кишечника) (Ющук Н.Д., Маев И.В. и др., 2002).

Активная секреция воды и электролитов в просвет кишки может реализовываться и через патогенетические механизмы, не связанные с активацией системы аденилат-циклаза-цАМФ, под действием секреторных агентов: глюкагона, серотонина, кальцитонина, субстанции P, гастроингибирующего полипептида, слабительных средств (бисакодила, препаратов сенны, фенолфталеина[®], бактериальных токсинов).

Данный вид диареи характеризуется обильным жидким водянистым стулом (полифекалия), стеатореей (за счет длинноцепочечных жирных кислот), высоким рН кала. Кал иногда приобретает зеленоватый цвет.

Гиперосмолярная диарея развивается при повышении осмотического давления химуса, что задерживает в просвете кишки воду. Наблюдается данный вид диареи при приеме солевых слабительных, некоторых антацидов, органической и функциональной желудочной ахилии, а также при дисахаридазной недостаточности, синдроме нарушенного всасывания и при заболеваниях поджелудочной железы (хронический панкреатит, рак). Для данного вида диареи характерны жидкий стул, полифекалия, высокая осмолярность фекалий, увеличенная концентрация короткоцепочечных жирных кислот и молочной кислоты, низкий рН.

Гипер- и гипокинетическая диарея. Данный вид диареи имеют в основе нарушения транзита кишечного содержимого (повышение или снижение моторики кишечника), чаще наблюдается гиперкинетическая диарея. Характерной особенностью моторики толстой кишки для данной формы диареи является ослабление ее ретроградной моторной активности (Tretinos J. Fioramonti J., Bueno L., 1987). Определенную роль может также играть и стимуляция секреторных процессов в кишечнике. Чаще всего данный вид диареи развивается при бактериальном заселении тонкой кишки, а также при синдроме раздраженного кишечника. При этом виде диареи часто обнаруживается повышенная чувствительность кишечного эпителия к действию желчных кислот и к другим веществам. Ускоряют транзит кишечного содержимого серотонин, простагландины, холецистокинин, гастрин, мотилин (Harvey R.F., 1977), а также повышение внутрикишечного давления и неврогенные факторы, эмоциональное воздействие, стресс («медвежья» болезнь).

Таким образом, имеет место комбинация патогенетических факторов, подтверждающая постулат, что в основе любой диареи лежит механизм нарушения баланса между секрецией и всасыванием воды и электролитов.

Ускоряют кишечный транзит слабительные средства и некоторые антацидные препараты. При данном виде диареи осмотическое давление каловых масс, как правило, соответствует осмотическому давлению плазмы крови. Стул обычно жидкий или кашицеобразный, необильный, часто с присутствием слизи. Характерной особенностью данной формы диарейного синдрома является наличие как безболевого формы, так и возможное его сочетание с болевым синдромом, чаще спастического характера, по типу кишечных колик, а также выраженность гастроколитического рефлекса. Выраженность последнего иногда такова, что больные для предупреждения диареи, возникающей в ответ на прием пищи, в ряде случаев вынуждены отказываться от еды. Нередко может наблюдаться и утренний понос после пробуждения, так называемый понос-будильник, а также императивные позывы к опорожнению.

Гипокинетическая диарея чаще всего развивается при склеродермии в сочетании с бактериальным заселением тонкой кишки, а также после оперативных вмешательств, при наложении энтероанастомозов (наличие «слепой петли»).

Гиперэкссудативная диарея имеет причиной чаще всего заболевания воспалительного характера (БК, неспецифический язвенный колит, туберкулез кишечника, лимфома, карциноид, острые кишечные инфекции), а также опухолевые процессы и ишемические изменения. В патогенезе гиперэк-

ссудативной диареи лежит выпотевание в просвет кишки плазмы, крови, сывороточных белков и слизистого отделяемого кишечных клеток и желез. Осмотическое давление каловых масс выше осмотического давления плазмы крови. Стул обычно жидкий, с примесью крови, слизи и гноя.

Наибольшее значение в развитии хронической диареи имеет бактериальный фактор, особенно патологическое заселение микроорганизмами тонкой кишки, концентрация которых в норме в проксимальных отделах ее менее 10^4 мл. Здесь чаще всего встречаются грамположительные стафилококки, молочнокислые и бифидобактерии, а также грибы.

Обстипационный (констипационный) синдром (запор) применительно к патологии гастродуоденальной зоны чаще наблюдается при желудочной гиперхлоргидрии на фоне ЯБ, холестатических процессах, а также в результате висцеро-висцеральных рефлексов, вызывающих атонию кишечника при остром панкреатите, холецистите, выраженном болевом синдроме спастического характера, гипо- и гипермоторных дискинезиях кишечника, дивертикулезе.

Метеоризм — ощущение вздутия живота, также часто сопровождается заболеваниями, связанные с нарушением пищеварения в гастродуоденальной зоне, нарушениями моторно-эвакуаторной функции тонкой и толстой кишки, ЖВП как органического, так и функционального характера, особенно часто сопровождая синдром раздраженного кишечника. Часто симптом вздутия живота сопровождается диффузной абдоминальной болью висцерального характера (дистензия кишечника), диареей или синдромом запора.

Следует сказать, что, несмотря на то что данный симптом часто связывается в первую очередь с чрезмерным внутриполостным газообразованием, на самом деле, по имеющимся в литературе данным, избыточное истинное газообразование при метеоризме наблюдается далеко не всегда. Часто имеет место ситуация, когда при нормальном объеме кишечного газа больные ощущают вздутие живота как следствие нарушения двигательной активности кишечника, либо имеет место повышенная чувствительность кишки к импульсам, поступающим от стенки кишки (гиперсенситивность) (Friedman L.S., Isselbacher K.J., 1993).

Немаловажное значение в появлении данного симптома играет нарушение рассасывания газов в кишечнике, связанное с избыточным слизееобразованием либо с нарушениями циркуляторного характера в бассейне воротной вены (застойная сердечная недостаточность, портальная гипертензия). Кроме того, метеоризм может развиваться у лиц с неустойчивой психикой (истерический метеоризм), при аэрофагии, дисбактериозе (заселении тонкой кишки микроорганизмами), а также при нарушении моторно-эвакуаторной функции желудка и ДПК. Аэрофагия (повышенное количество заглатываемого воздуха, в том числе при гипомоторных аномалиях кинетики пищевода) часто сопровождается дуоденит, синдром функциональной диспепсии, язвенную болезнь, калькулезный и бескаменный холециститы, дискинезию ЖВП.

Повышенное образование углекислого газа в проксимальном отделе тонкой кишки и в ДПК, в частности, может быть связано с гиперхлоргидрией в желудке и повышенным образованием CO_2 при попадании избыточно кис-

лого содержимого в двенадцатиперстную кишку. По этому механизму реализуется и избыточная выработка углекислоты после чрезмерного употребления жирной пищи (образуемый большой объем жирных кислот). Повышенное газообразование может быть связано с попаданием в кишечник повышенного количества пищевого недопереваренного в желудке субстрата при ахлоргидрии и ахилии, в том числе функциональной.

Особое внимание следует уделить именно вопросу бактериального образования газов, так как в норме в желудке и в ДПК бактерий ничтожное количество. В результате избыточного бактериального заселения тонкой кишки толстокишечной микрофлорой, а в ряде случаев инфицирования тонкой кишки *Lamblia intestinalis*, происходит ферментативное расщепление химуса тонкой кишки (процессы гниения, брожения) с образованием газов (углекислого газа, водорода, метана, сероводорода), вызывающих метеоризм не только в толстом, но и в тонком кишечнике. Повышенное газообразование в толстой кишке также увеличивается при нарушениях тонкокишечного пищеварения, в том числе и при лактазной недостаточности или при ускоренной эвакуации химуса из тонкой кишки.

Следует также отметить, что у определенной группы лиц (1/3) взрослого населения отмечается наследуемое повышенное образование метана в толстой кишке, которое не связано с нарушениями функций ЖКТ.

Значение анамнеза. В настоящее время, благодаря множеству исследований, посвященных связи бактериальных факторов вирулентности и генетической предрасположенности индивида, зараженного инфекцией *H. pylori*, выяснено наличие таковой между характером гастрита и риском других заболеваний, в особенности язвенной болезни желудка (ЯБЖ) и рака желудка (РЖ) (Basso D., Zambon C.F., Letley D.P. et al., 1008; Snaith A., El-Omar E., 2008; Gao L., Nieters A., Brenner H., 2009; Wroblewski L., Peek R., Wilson K., 2010; Schmidt H., Ha D., Tayler E. et al., 2011). В сочетании друг с другом они значительно увеличивают риск — например, в одном исследовании продемонстрировано, что у пациентов, инфицированных штаммами *H. pylori*, вырабатывающими вакуолизирующий цитотоксин (*vacA s1*), возрастает риск РЖ [отношение шансов (ОШ) — 87]. Аналогичная закономерность была продемонстрирована для специфического генотипа, характеризующегося синтезом IL-1β (носители полиморфизма IL-1B-511*Т) (Figueiredo C., Machado J.C., Phagoah P. et al., 2002). Однако клиническая значимость анализа факторов вирулентности и генетических полиморфизмов хозяина остается неопределенной.

Вместе с тем скрининг молодых взрослых людей на инфекцию *H. pylori* в Китае показал возможность предотвратить один из четырех или шести случаев РЖ, что является экономически целесообразной стратегией (Yeh J.M., Kuntz K.M., Ezzati M. et al., 2009). В отдельных группах с очень высоким риском РЖ (например, лица после резекции РЖ на ранней стадии) эрадикация *H. pylori* предотвращает развитие рака и уменьшает затраты системы здравоохранения (Shin D.W., Yun Y.H., Choi I.J. et al., 2009).

Сочетание инфекции *H. pylori* и атрофического гастрита, по данным серологического исследования (IgG), позволяет отнести пациента в группу высо-

кого риска РЖ. К группе высокого риска относятся родственники члена семьи с диагностированным РЖ (первая степень родства) (Rokkas T., Sechopoulos P., Pistiolas D. et al., 2010). У них риск развития РЖ увеличен в два-три раза (Munoz N., Plummer M., Vivas J. et al., 2001; Kondo T. et al., 2003; Chen M.J. et al., 2004; Foschi R. et al., 2008; Foschi R. et al., 2008; Gao Y., Hu N., Han X. et al., 2009; Shin C.M., Kim N., Yang H.J. et al., 2010). Если РЖ выявлен у нескольких родственников первой степени родства, риск для остальных увеличивается в 10 раз. Пациентов с мутацией в гене *CDH1* следует направить на генетическую консультацию; возможно проведение профилактической гастрэктомии (Chun Y.S. et al., 2001; Fitzgerald R.C., Caldas C., 2004; Suriano G. et al., 2005; Blair V. et al., 2006; Cisco R.M., Norton J.A., 2008; Lynch H.T. et al., 2008; Rogers W.M. et al., 2008).

Высокий риск — абсолютное показание для проведения ЭТ, однако требуется и динамическое наблюдение. Пациенты после хирургического вмешательства на желудке, с новообразованием желудка в анамнезе (МАLT-лимфома, аденома, рак), страдающие пангастритом, гастритом с преимущественным поражением тела желудка, при наличии кишечной метаплазии и атрофии также относятся к группе высокого риска (Stalnikowicz R., Benbassat J., 1990; Tersmette A.C. et al., 1990; Tersmette A.C., Giardiello F.M., Tytgat G.N. et al., 1995; Sinning C., Schaefer N., Standop J. et al., 2007).

Риск РЖ повышен у пациентов, более года получающих терапию, подавляющую секрецию кислоты, а также у тех, кому планируется назначить подобное лечение (Poulsen A.H. et al., 2009). Эрадикация также показана пациентам, имеющим серьезные факторы риска РЖ со стороны внешней среды (злостное курение, воздействие пыли, угля, кварца, цемента и/или работа в карьерах/шахтах), а также проживающим в регионах с высокой распространенностью РЖ (Sjodahl K., Lu Y., Nilsen T.I. et al., 2007; Fock K.M., Talley N., Moayyedi P. et al., 2008; Chung H.W., Noh S.H., Lim J.B., 2010).

Инфекция *H. pylori* — необходимый, но недостаточный фактор для развития РЖ. Согласно последним рекомендациям, в регионах высокого риска показано проведение скрининга и лечение инфекции *H. pylori* (Fock K.M., Talley N., Moayyedi P. et al., 2008). В регионах с высокой распространенностью РЖ данная стратегия является экономически целесообразной; она наиболее эффективна до развития процессов атрофии. В популяциях с высоким риском РЖ показано проведение эрадикации *H. pylori*.

3.1.2. Данные объективного обследования при заболеваниях желудка

Данные объективного исследования при патологии желудка обычно не сопровождаются большим набором клинических признаков. Явные симптомы, обнаруживаемые при визуальном обследовании, обычно выявляются при осложненном течении заболеваний: выраженная бледность кожных покровов при осложнении язвы желудка и ДПК кровотечением.

Положение больного, как правило, при большинстве заболеваний сохраняется активным. Вынужденное положение больного на спине или на боку с поджатыми к животу коленями характерно для резко выраженного болевого синдрома при остром гастрите, ЯБ, особенно осложненной перфорацией. Лежа на животе, часто находятся и больные с локализацией язвенного процесса на задней стенке желудка, ДПК, особенно при пенетрации язвы в подлежащие органы (поджелудочная железа).

Со стороны полости рта при остром гастрите и обострении хронического воспалительного процесса в желудке важно выявлять наличие толстого серого или серовато-желтого налета, а также различные формы стоматитов, гингивитов и хейлитов. У больных с хроническими воспалительно-деструктивными заболеваниями желудка, ДПК чаще выявляют обложенность языка белым или серовато-белым налетом. При атрофических процессах в желудке и сопутствующем хроническом анемическом синдроме язык становится алым, «лакированным».

При ЯБ со стороны полости рта нередко наблюдаются отсутствие значительного числа зубов и заболевания пародонта, характерные для лиц, страдающих хронической, рецидивирующей ЯБ (нарушение механической обработки пищи в полости рта, кариес, развитие болезнетворной флоры в полости рта предшествует и способствует развитию заболевания). Обнаружено, что налет на языке и пародонтальные карманы, наряду со слизистой желудка, являются резервуарами *H. pylori*.

Характерным симптомом наличия у больного дуодено-гастрального рефлюкса с последующей гастроэзофагеальной регургитацией является появление на языке желто-коричневого налета, ощущение горечи во рту, особенно по утрам.

Осмотр живота может выявить его равномерное увеличение при метеоризме. Втянутый живот характерен для острой и хронической диареи. Иногда при нарушении эвакуации пищи из желудка в эпигастрии можно видеть выбухание или перистальтические сокращения. Данные явления обычно обнаруживаются у больных с выраженной кахексией. При наличии перитонеальных явлений характерно визуально регистрируемое сжатие пациентом живота в акте дыхания.

Перкуссия живота при описываемой патологии обычно дает мало данных. Только при скоплении жидкости (асцит) или прободной язве появляются отчетливые перкуторные признаки: наличие свободной жидкости в брюшной полости, меняющей локализацию, или исчезновение печеночной тупости. Кроме того, при расположении глубоких язвенных дефектов на передней стенке желудка или ДПК с перипроцессом и распространением воспаления на висцеральную и париетальную брюшину может выявляться положительный симптом Менделя.

Поверхностная пальпация живота при остром гастрите, дуодените или при обострении хронических воспалительных либо эрозивно-язвенных процессов в гастродуоденальной зоне, а также при воспалительных заболеваниях системы желчевыделения часто обнаруживает локальную болезненность и мышечное напряжение над проекцией пораженного органа (пилородуоденальная

зона). Значительно реже определяется зона обширной пальпаторно выявляемой болезненности.

Традиционный метод исследования болезненности передней брюшной стенки методом пальпации дает возможность определить наличие или отсутствие пальпаторно выявляемого болевого синдрома. Определение степени его интенсивности возможно лишь относительно. Вопрос количественной оценки интенсивности болевых ощущений всегда интересовал исследователей. Так, еще Боасом в свое время был предложен своеобразный альгезиметр, позволяющий проводить исследование болевых ощущений в области живота методом градуированной степени нажатия на определенные локальные точки брюшной стенки. В настоящее время подобные методы исследования используются редко, однако существуют. Так, С.П. Головкиным и М.В. Битуновым (2003) для инструментальной оценки интенсивности болевого синдрома у больных с ЯБДПК применен механический тензоальгозиметр (наименование авторов) оригинальной конструкции. В результате проведенного исследования вегетативный тип болевых ощущений в виде жжения, гипералгезии и аллодинии выявлен у 50% больных. По степени болевых ощущений все больные были разделены на несколько групп с порогом чувствительности от 2 до 15 кг/см².

Резистентность мышц передней брюшной стенки при патологических процессах, локализованных в выходном отделе желудка и в ДПК, чаще при ЯБ, локализуется в области верхней трети правой прямой мышцы живота и связана с вовлечением в процесс париетального листка брюшины. Выраженное мышечное напряжение в сочетании с резкой болезненностью наблюдается при перивисците, пенетрации или перфорации язвенного дефекта ДПК. При пенетрации язвенного дефекта, расположенного на передней стенке органа, можно иногда пропальпировать воспалительный инфильтрат. При остром холецистите пальпация не всегда обнаруживает увеличенный желчный пузырь, но выявляет положительные пальпаторные симптомы раздражения брюшины.

Имеет значение обнаружение зон гиперестезии (зоны Захарьина–Геда), наиболее характерных для ЯБ. Их расположение обычно соответствует грудным сегментам D₅–D₁₁ и определяется на передней, а лучше на боковой поверхности грудной клетки. Однако следует сказать, что данные зоны могут обнаруживать повышенную чувствительность не только при язвенном поражении желудка или ДПК, а также при воспалении желчного пузыря или поджелудочной железы, что снижает диагностическое значение данного феномена для какой-то конкретной локализации процесса.

Глубокая методическая пальпация брюшных органов дает при патологии желудка и смежных органов относительно мало информации. Иногда при органических и функциональных заболеваниях гастродуоденальной зоны, особенно при ЯБ, встречается локальная или, реже, разлитая обширная болезненность, выявляемая при глубокой пальпации в зоне эпигастрия или привратника. Иногда при ЯБ, чаще двенадцатиперстной локализации, справа от средней линии на 3–4 см выше пупка удается прощупать болезненный и спазмированный привратник (в виде плотного эластичного тяжа), урчащий

при пальпации или издающий звук «мышинного писка» (Василенко В.Х. и др., 1987).

В ряде случаев при гастростазе в эпигастральной области можно обнаружить шум плеска.

Одновременно следует учесть, что подчас выраженная патология данного региона может и не давать пальпаторно выявляемых симптомов.

3.2. ЛАБОРАТОРНАЯ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖЕЛУДКА

3.2.1. Клинический анализ крови

Изменения со стороны периферической крови при заболеваниях желудка могут наблюдаться, как правило, при осложненном течении болезней (кровотечение) и при выраженных воспалительных состояниях. Со стороны эритроцитарного ростка могут появляться признаки анемии, которые наблюдаются в основном при ЯБ и хроническом атрофическом гастрите, ДПК, хронически-рецидивирующей форме, дивертикулезе ДПК.

Анемия при ЯБ может быть связана с хронической кровопотерей, хеликобактерным ХГ и часто носит скрытый характер, приводя в ряде случаев к выраженному железодефицитному состоянию (Бабак О.Я., Зеленая О.Я., 2005; Маев И.В., 2006; Dufour C. et al., 1993; Annibale B., 1999; Konno M. et al., 2000; Bini E.J., 2001; Choe Y.H. et al., 2001; Dickey W., 2002; Yilmaz A., Candan F., Turan M., 2005; Veijola L.I., Oksanen A.M., 2010).

Впервые на то, что возможной причиной развития железодефицита может быть хроническая хеликобактерная инфекция, указали С. Dufour и соавт. (1993), описавшие успешное излечение рефрактерной железодефицитной анемии у ребенка 7 лет с ХГ после эрадикации *H. pylori*. Дальнейшие эпидемиологические исследования обнаружили, что у больных с инфекцией *H. pylori* имеются достоверно низкие показатели сывороточного железа (Parkinson A.J. et al., 2000; Berg G. et al., 2001; Seo J.K., Ko J.S., Choi K.D., 2002), а сама анемия оказалась рефрактерной к традиционной терапии препаратами железа (Barabino A., 2002; Choe Y.H., Kim S.K., Hong Y.C., 2003; Diop S., Aouba A., Varet B., 2004). Обнаружено, что ряд штаммов *H. pylori* способно конкурентно ассимилировать железо, поступающее с пищей (Annibale B. et al., 2000). В отличие от других бактерий, использующих окисленное железо, *H. pylori* поглощает для своей жизнедеятельности восстановленное, конкурируя с человеческим организмом, возможно, используя железосвязывающий протеин, аналогичный ферритину человека (Doig P. et al., 1993); предположили, что бактерия *H. pylori* содержит аналогичный человеческому ферритин.

В литературе обсуждаются несколько возможных механизмов развития железодефицитной анемии у больных, инфицированных *H. pylori*. Это и снижение продукции гепсидина печенью, увеличение концентрации белка острой фазы — α_1 -антитрипсина, ингибирующего эритропоэз, а также влияние пилорического хеликобактера на обмен аскорбиновой кислоты желудочного сока

(Nahon S. et al., 2003; Pellicano R., Rizzetto M., 2004). Обнаружено, что *H. pylori* снижает концентрацию аскорбиновой кислоты желудочного сока, преимущественно при инфицировании CagA-позитивными ее штаммами.

В настоящее время связь между *H. pylori* и железodefицитной анемией неуточненной этиологии убедительно доказана как для взрослой, так и для детской популяции. В последние годы было проведено два независимых метаанализа, один из которых показал, что между инфекцией *H. pylori* и железodefицитной анемией существует четкая взаимосвязь, другой — что эрадикация *H. pylori* повышает уровень гемоглобина у таких пациентов (Muhsen K., Cohen D., 2008; Qu X.H., Huang X.L., Xiong P. et al., 2010). Все это было закреплено в современных рекомендациях по ЭТ (Маастрихт-4), включающих железodefицит невыясненной этиологии в круг состояний, требующих эрадикации при контаминации пилорическим хеликобактером (Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. et al., 2012).

Учитывая, что некоторые заболевания тонкой кишки также могут сопровождаться явлениями железodefицита (нарушение всасывания железа в тощей кишке, глютеновая энтеропатия), в каждом конкретном случае анемии больных с признаками патологии желудка, ДПК и других отделов кишечника необходимо тщательно обследовать на предмет исключения перечисленных заболеваний. Кроме того, следует помнить, что гастрит типа А и другие причины атрофических процессов в желудке, гранулематозный илеит после резекции подвздошной кишки, инвазии ленточными гельминтами могут сопровождаться синдромом B_{12} -фолиеводефицитной анемии. Эти патологические состояния часто сопутствуют патологии желудка и ДПК. Анемический синдром может сопровождать опухолевые процессы в желудке.

В то же время у ряда пациентов с дуоденальной язвой может наблюдаться склонность к эритроцитозу, причиной которого бывает увеличенная выработка эритропоэтинов и ряд других факторов (Василенко В.Х. и др., 1987).

Также у больных с хеликобактер-ассоциированной патологией нередко обнаруживается снижение уровня тромбоцитов, вплоть до развития тромбоцитопенической пурпуры. Так, систематический обзор литературы показал, что более чем у 50% взрослых пациентов с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой наблюдался ответ тромбоцитов на успешную эрадикацию *H. pylori*, и частота ответа на терапию оказалась выше в странах с более высокой распространенностью *H. pylori* в популяции (Pellicano R., Franceschi F., Saracco G. et al., 2009; Arnold D.M., Bernotas A., Nazi I. et al., 2009).

При неосложненном течении большинства заболеваний желудка и ДПК количество лейкоцитов и лейкоцитарная формула могут быть не изменены. Однако в ряде случаев (около 25% пациентов) изменения со стороны лейкоцитарного ростка могут быть представлены нейтрофильным лейкоцитозом ($10-11 \times 10^9/\text{л}$) со сдвигом лейкоцитарной формулы влево и увеличением СОЭ в пределах 25–30 мм/ч. Наиболее часто данные явления вызваны заболеваниями желудка и ДПК воспалительной природы, тяжелого течения, сопровождаемыми перивисцитом или пенетрацией язвенного дефекта.

Кроме заболеваний воспалительной природы, лейкоцитоз может сопровождать лимфомы и другие злокачественные опухоли данного региона. Однако чаще всего на ранних стадиях опухолевого процесса изменений в общем анализе крови не наблюдается. При далеко зашедших опухолевых процессах часто наблюдается значительное увеличение СОЭ.

3.2.2. Данные биохимического анализа крови при заболеваниях желудка

При неосложненном течении заболеваний желудка и ДПК значимых сдвигов в биохимических показателях не обнаруживается. Изменения со стороны общего белка плазмы (снижение) наблюдаются при нарастании явлений гастростаза и дуоденостаза (декомпенсации), чаще органической природы. Как правило, параллельно регистрируются и клинические признаки алиментарного истощения. Заболевание следует дифференцировать с синдромом нарушенного всасывания, потерей белка при гастроэнтеропатиях.

Снижение сывороточного железа может наблюдаться при ЯБ, осложненной скрытой кровопотерей, особенно в ассоциации с хеликобактерной инфекцией, а также хроническом атрофическом хеликобактерном гастрите (см. 3.2.1.1).

Потеря натрия и хлоридов возможна при рвоте и диарее, особенно при неадекватном водном и неадекватном солевом замещении.

Патология желудка и ДПК, как правило, сопровождается реактивными патологическими процессами в смежных органах (гепатобилиарная зона и поджелудочная железа), кроме того, клиническая симптоматика поражения органов гастродуоденальной зоны имеет много общего, и часто требуется тщательная дифференцировка и выявление ведущей патологии в гастродуоденальной зоне.

Как уже было сказано выше, ранняя диагностика предракового состояния желудка имеет очень большое значение в профилактике этой серьезной патологии органа. В последнее время в скрининге атрофии желудочных желез перспективным методом исследования является тестовая система «Гастропанель» (GastroPanel), являющаяся результатом десятилетий фундаментальных медицинских исследований компании ВЮНИТ, проведенных в Финляндии. С помощью данного исследования по анализу крови можно определить состояние и функциональную активность всей СОЖ. Данный новый метод является неинвазивным, безопасным и удобным для пациента. В большинстве случаев результаты «Гастропанели» дают оценку состояния и функциональной активности СОЖ, аналогичные результатам эндоскопии с биопсийным исследованием. С помощью тестовой панели Pdx16 в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) определяются следующие показатели:

- наличие антител IgG к *H. pylori* (количественно);
- уровень пепсиногена I;
- уровень пепсиногена II;
- уровень гастрин-17 базального, уровень гастрин-17 после стимуляции.

Исследование уровня пепсиногена II используется для дополнительной оценки состояния слизистой ДПК.

У здоровых пациентов концентрация пепсиногена I в сыворотке должна быть более 30 мкг/л. Концентрация менее этого числа является признаком атрофического гастрита. Значительное повышение уровня пепсиногена I наблюдается при язве желудка или ДПК, остром гастрите и дуодените, при СЗЭ. Концентрация пепсиногена II в норме 4–22 мкг/л. Соотношение концентраций пепсиногена I и II линейно уменьшается при увеличении выраженности атрофического гастрита в теле желудка и составляет менее 2,5 при выраженном атрофическом гастрите (Коротько Г.Ф., 2006; 2007). При низком соотношении этих концентраций значительно повышается риск развития РЖ.

Определение уровня сывороточного гастрин-17 также направлено на выяснение атрофии СОЖ. Гастрин-17 синтезируется преимущественно в клетках антрального отдела СОЖ, что делает возможным, по его концентрации в сыворотке крови, проведение оценки ее состояния. В норме концентрация гастрин-17 в сыворотке крови очень низкая. Пробы крови для исследований берут натощак перед приемом пищи и через 20 мин.

В норме концентрация гастрин-17 в сыворотке крови через 20 мин после стимуляции должна быть выше исходного более чем в 2 раза. При атрофии слизистой оболочки антрального отдела желудка подъем уровня гастрин-17 снижен или не определяется.

Определение содержания пепсиногена I и гастрин-17 в сыворотке позволяет выявить тяжелые предраковые состояния (например, тяжелую атрофию) и является привлекательным вариантом скринингового теста для диагностики РЖ (Miki K., Morita M., Sasajima M. et al., 2003). Большая часть случаев, выявленных при помощи данного метода в Японии, представляли собой бессимптомный РЖ с поражением слизистой оболочки, хорошо поддающийся эндоскопическому лечению (Miki K., 2006; Miki K., Urita Y., 2007).

Серологический скрининг можно проводить в странах с относительно низкой частотой РЖ, поскольку при изменении серологических маркеров, связанных с АГ, требуется эндоскопический контроль (De Vries A.C., Kuipers E.J., 2007). Сочетание валидированного для данного региона серологического теста на *H. pylori* (IgG) и маркеров атрофии (пепсиногены) представляет собой лучшую неинвазивную методику по выявлению лиц с высоким риском РЖ. При тяжелых атрофических процессах в желудке исчезновение *H. pylori* и, как следствие, отрицательные результаты серологических тестов относят пациента к группе очень высокого риска.

3.2.3. Зондовые аспирационные методы исследования желудочной секреции и pH-метрическое исследование эзофагогастродуоденальной области

До недавнего времени повсеместно самыми распространенными методами исследования желудочной секреции и pH желудка являлись соответственно зондовое исследование желудочного содержимого до и после стимуляции

желез гистамином или пентагастрином⁹ и кратковременная (до 3 ч) интрагастральная рН-метрия.

Исследование КФЖ фракционным методом с помощью тонкого зонда. Для желудочного зондирования используют тонкий зонд диаметром 4–5 мм и длиной 1–1,5 м, один конец которого закруглен и имеет два боковых отверстия и три метки: на расстоянии 45, 60 и 75 см (соответственно уровню кардиального отдела желудка, синуса желудка и антрального отдела). В течение 60 мин от момента введения зонда в желудок получают 4 порции желудочного сока, т.е. все содержимое «голодного» желудка. Исследование этих порций дает представление о базальной секреции, т.е. секреции в межпищеварительный период.

Далее следует второй этап исследования — стимулированная секреция (II фаза). Различают два вида стимуляции желудочной секреции.

- Энтеральная стимуляция (пробные завтраки) для введения через зонд:
 - капустный завтрак по Лепорскому — 200 мл прокипяченного сока свежей капусты;
 - капустный завтрак по Петровой и Рысс (200 мл 7% отвара сухой капусты);
 - теплый мясной бульон — 300 мл (исследование по Зимницкому);
 - спиртовой завтрак по Эрману [300 мл 5% раствора этанола (этилового спирта*)];
 - кофеиновый по Качу и Кальку (0,5 г кофеина на 300 мл воды).
- Мясной бульон, капустный отвар — физиологические завтраки, но имеют непостоянный состав. Алкогольный и кофеиновый завтраки нефизиологичны, но легко готовятся в одной и той же концентрации. Лучшим пробным завтраком считался капустный завтрак, так как он являлся достаточно физиологичным и сильным раздражителем¹.
- Парентеральная стимуляция желудочной секреции.
 - Исследование с инсулином, возбуждающим секрецию опосредованно через блуждающий нерв (использовалось для оценки результатов ваготомии). После исследования секреции натошак в течение часа подкожно или внутривенно вводят инсулин из расчета 0,15–0,2 ЕД² на 1 кг массы тела, средняя оптимальная суммарная доза 12 ЕД.
 - Исследование с гистамином. Гистамин — наиболее мощный и физиологичный возбудитель желудочной секреции, дает возможность осуществить субмаксимальную (тест Ламблинга) и максимальную (тест Кея) стимуляцию желудочных желез [соответственно при введении 0,01 мг на 1 кг массы тела либо 0,025 мг на каждый килограмм массы тела больного под прикрытием хлоропирамина (супрастина*), введенного за 30 мин до исследования]. Противопоказаниями для проведения исследования с гистамином являются тяжелая форма гипертонической болезни, коронаросклероз, бронхиальная астма и другие аллергозы, феохромоцитомы, недавнее желудочно-кишечное кровотечение.

¹ В настоящее время энтеральные стимуляторы желудочной секреции практически не применяются и материалы, приведенные в данном разделе, имеют в основном историческое значение.

² Единица действия.

— В последнее время для стимуляции желудочной секреции часто применяют синтетический аналог гастрина — пентагастрин[®]. Пентагастрин[®] вводится внутримышечно в дозе 6 мг на 1 кг массы тела. Преимущество пентагастрина[®] в том, что он обладает аналогичным (максимальной дозе гистамина) секреторным эффектом, но не вызывает каких-либо побочных явлений. Применяется по тем же показаниям, что и максимальный гистаминовый тест.

После введения гистамина в течение 120 мин с интервалом в 15 мин получают 5–12 порций. При этом суммарный объем 5–8 порций, полученных в течение часа после введения гистамина, составит 1-часовое напряжение секреции, суммарный объем 9–12 порций, полученных в течение второго часа после введения гистамина, составит 2-часовое напряжение секреции. Часовое напряжение секреции у здоровых лиц 110–140 — при субмаксимальной стимуляции, 180–200 — при максимальной стимуляции.

Исследование желудочного сока включает исследование физических и химических свойств содержимого желудка, а также его микроскопическое исследование. Исследование физических свойств начинается с макроскопического исследования.

3.2.3.1. Макроскопическое исследование

- **Количество:** обычно в норме количество желудочного сока в порции натощак — около 50 мл, в фазу базальной секреции (за 1 ч исследования) — 50–100 мл, после субмаксимальной стимуляции гистамином — 100–140 мл, после максимального теста — 160–220 мл. При стимуляции желудочной секреции по методу Лепорского количество стимулированного секрета — 50–110 мл. Количество желудочного сока может меняться от интенсивности работы желудочных желез, скорости эвакуации из желудка и экссудации в просвет желудка при воспалительных процессах. При непрерывной аспирации желудочного содержимого во время исследования эвакуация желудочного сока в двенадцатиперстную кишку в расчет не принимается.
- **Цвет:** нормальное желудочное содержимое слегка сероватого цвета. Если полученный желудочный сок желтого цвета, это говорит о наличии у больного дуодено-гастрального рефлюкса (заброса в желудок содержимого ДПК кишки); красно-коричневый цвет желудочного сока свидетельствует о присутствии крови (цвет зависит от количества крови и степени кислотности среды).
- **Консистенция:** в норме желудочное содержимое жидкое, зависит от количества слизи — чем больше слизи, тем желудочное содержимое более вязкое, тягучее. Большое количество слизи может свидетельствовать о наличии гастрита. Слизь, плавающая на поверхности или располагающаяся в виде грубых хлопьев и комков, может быть получена из полости рта или носоглотки.
- **Запах:** нормальное желудочное содержимое слегка кисловатого запаха, напоминает запах хлеба. Гнилостный запах возникает при гниении белков (при застойных явлениях в результате стеноза привратника, распаде рако-

вой опухоли), при снижении концентрации СК за счет образовавшихся продуктов брожения — масляной, уксусной, молочной кислотой.

- Примеси: в содержимом желудка натошак иногда имеются остатки вчерашней пищи (при стенозе привратника), что указывает на нарушение эвакуаторной функции желудка.

3.2.3.2. Химическое исследование. Исследование кислотообразующей функции желудка

В каждой порции желудочного содержимого методом титрования определяются общая кислотность (сумма всех кислых валентностей желудка), свободная СК (в виде диссоциированных ионов водорода и хлора) и связанная СК (находящаяся в связи с белковыми молекулами) и молочная кислота.

Количественное определение общей кислотности желудочного сока определяется титрованием 0,1 н раствором едкого натра в присутствии индикатора фенолфталеина. Кислотность выражается в миллилитрах едкого натра, необходимых для нейтрализации 100 мл сока. Результаты выражаются в титрационных единицах или ммоль/л (в ед. СИ), что в числовом выражении одинаково.

В колбу отмеряется 10 мл профильтрованного желудочного сока из 1 порции и добавляется 2 капли 0,5% раствора фенолфталеина. Затем в бюретку наливается 0,1 н раствор едкого натра, которым и проводится титрование желудочного сока в данной порции (до появления слабого розового окрашивания, не исчезающего в течение 1/2—1 мин). В учет берется объем щелочи, пошедшей на титрование. Последним этапом делается перерасчет на 100 мл сока (количество щелочи, пошедшее на титрование, умножается на 10).

Пример расчета: если на титрование 10 мл сока потребовалось 5 мл 0,1 н едкого натра, то общая кислотность равна $5 \times 10 = 50$ мл щелочи или 50 титрационных единиц (Т.Е.) в 100 мл сока. Таким образом определяется общая кислотность во всех полученных порциях (с 1-й по 12-ю).

Определение количества свободной СК измеряют объемом (мл) 0,1 н едкого натра, затраченного на нейтрализацию 100 мл желудочного сока в присутствии индикатора диметиламиноазобензола. К 10 мл сока добавляются 2 капли 0,5% спиртового раствора диметиламиноазобензола и титруются 0,1 н раствором едкого натра до появления оранжевой окраски, напоминающей цвет семги (в присутствии свободной СК диметиламиноазобензол приобретает красное окрашивание). Далее также осуществляется перерасчет на 100 мл сока. Если на титрование 10 мл сока пошло 3 мл индикатора, то на 100 мл — в 10 раз больше, т.е. $3,0 \times 10 = 30$ мл, или 30 Т.Е.

Данные исследования можно провести и одновременно: к 10 мл сока добавляются 2 капли диметиламиноазобензола и 2 капли фенолфталеина. Затем осуществляется титрование 0,1 н раствором едкого натра до цвета семги (1-я отметка потраченных миллилитров едкого натра соответствует количеству свободной СК), далее титрование проводится до получения лимонно-желтого цвета (2-я отметка используется для определения связанной СК), а затем титрование продолжается до розового окрашивания (3-я отметка соответствует общей кислотности). Полученные показатели также умножаются на 10 (пере-

счет на 100 мл сока). Среднее арифметическое между 2-й и 3-й отметками считается соответствующим *общей СК*.

Указанным методом определяются общая кислотность, свободная, связанная и общая СК во всех 12 порциях.

3.2.3.3. Оценка полученных результатов

В фазу базальной секреции (до введения завтрака) уровень общей кислотности в норме определяется до 40 Т.Е., свободная СК — до 20 Т.Е. После стимуляции по Лепорскому с капустным отваром нормальные максимальные показатели общей кислотности 40–60 Т. Е., свободной СК — 20–40 Т.Е. После проведения субмаксимальной стимуляции гистамином общая кислотность возрастает до 80–100 Т.Е., свободная СК — 60–85 Т.Е. При максимальной стимуляции гистамином общая кислотность составляет 100–120 Т. Е., свободная СК 90–110 Т.Е.

Если у обследуемого выявлены повышенные показатели кислотности (гиперацидность), необходимо исключить у данного больного язвенную болезнь ДПК, гастродуоденит или функциональную диспепсию. Понижение (гипоацидность) или полное отсутствие свободной СК (анацидность) наблюдается при РЖ, хроническом атрофическом гастрите с пониженной секрецией, хроническом холецистите. Если проводилось исследование по Лепорскому с капустным завтраком и получены нулевые показатели свободной СК, необходимо провести исследование желудочной секреции с подкожным введением гистамина. Если и после введения гистамина не появляется свободная СК (отсутствует реакция на введение гистамина), это с наибольшей достоверностью свидетельствует об анацидном состоянии.

При необходимости, по данным стимулированной секреции желудка и при сборе информации каждые 10 мин могут быть построены графики секреторного ответа желудочных желез (см. рис. 3.2 на цветной вклейке):

- нормальный тип секреции;
- астенический;
- возбудимый;
- тормозной;
- постоянный (низкий);
- постоянный (высокий).

Нормальный тип кислотообразования характеризуется плавным нарастанием секреции HCl с достижением максимума к 40–50-й минуте с последующим спадом кислотной продукции до исходных значений. При *астеническом типе* наблюдается быстрый подъем кривой выделения HCl до высоких значений с последующим падением продукции до низких значений. Данный тип кислотообразования характерен для потери желудочными железами возможности осуществлять эффективную работу (воспаление, язвообразование в желудке). *Возбудимый тип* секреции наблюдается при ЯБДПК и характеризуется более быстрым, чем в норме, подъемом кривой, достижением превышающих норму значений кислотности и сохранением на длительный срок высокого уровня кислотоотделения. Данный тип кислотообразования при наличии декомпенсации ошелачивания в антральном отделе желудка и в ДПК создает наибольшую

угрозу для поражения НСІ слизистой оболочки ДПК (желудочная метаплазия, заселение *H. pylori*, язвообразование). *Тормозной тип* кислотообразования наблюдается как промежуточный между нормальным и постоянно низким типами и свидетельствует о поражении желудочных желез атрофическим процессом. *Постоянно низкий тип* (практически без реакции на максимальный гистаминовый тест или на пентагастрин^в) наблюдается при атрофическом гастрите, РЖ. *Постоянно высокий тип* характерен для СЗЭ.

У здорового человека показатели общей и свободной СК в желудочном соке изменяются параллельно. Разница между ними не превышает 10–15 Т.Е. Разрыв между общей и свободной кислотностью более 15 Т.Е. говорит об увеличении количества органических кислот или белковых продуктов (белки пищи, воспалительный экссудат, продукты распада раковой опухоли).

Для более объективной оценки КФЖ вычисляется *дебит-час СК*.

Дебит СК — количество кислоты, выделившееся в единицу времени. Дебит-час — количество кислоты, выработанное желудком за час.

Вычисляется дебит СК по формуле: $D = (VE \times 36,5) / 1000$, где V — количество желудочного сока, полученное за определенный промежуток времени; E — уровень свободной СК за это же время в титрационных единицах; 36,5 — относительная молекулярная масса СК. Аналогичным образом вычисляется дебит общей кислотности, где E — количество общей кислотности в каждой порции в титрационных единицах. Подсчитав дебит СК и общей кислотности в каждой порции (с 1 по 12), приступают к вычислению дебит-часа СК, т.е. количества свободной кислоты, выделившейся за час в фазу базальной секреции (до введения завтрака), в фазу 1-часового напряжения и в фазу 2-часового напряжения. Для его вычисления суммируется дебит СК в 1-й порции с дебитом СК во 2, 3, 4-й порциях, получая таким образом дебит-час СК в фазу базальной секреции. Затем суммируется дебит СК в 5, 6, 7, 8-й порциях и получается дебит-час в фазу 1-часового напряжения секреции и т.д. В норме дебит-час свободной СК в фазу базальной секреции составляет 50–150 мг/ч, в фазу часового напряжения — 50–100 мг/ч.

Увеличение дебит-часа НСІ характерно для ЯБ, особо с локализацией язвы в луковице ДПК кишки, функциональной диспепсии, гастродуоденита, ассоциированного с *H. pylori*. Дебит-час понижается при РЖ, атрофическом гастрите.

В последние годы большое практическое значение придают данным общей кислотности при использовании метода желудочного зондирования тонким зондом, это обусловлено тем, что при заборе содержимого желудка из его синуса (смесь секрета фундальных и антральных желез) уровень свободной СК не отражает истинной картины состояния желудочного кислотообразования из-за связывания СК антральным секретом. Поэтому в клинической практике все большее значение придают дебиту, вычисляемому на основании общей кислотности.

Часовой дебит кислотной продукции в период базальной секреции обозначается ВАО (basal acid output), в фазу часового напряжения при субмаксимальной стимуляции — SAO (submaximal acid output), при максимальной стимуляции — MAO (maximal acid output). Показатели максимальной стимуляции

и субмаксимальной стимуляции находятся в зависимости от массы обкладочных клеток, поэтому дают возможность судить о состоянии СОЖ.

Исследование ферментообразующей функции желудка. В клинической практике для исследования ферментообразующей функции желудка наиболее распространен метод Туголукова. В основе данного метода лежит протеолитическое действие желудочного содержимого на сухую плазму крови. О содержании пепсина судят косвенно по количеству переваренного белкового субстрата. При смешивании исследуемого желудочного сока, содержащего пепсин, с белковым субстратом в определенных соотношениях происходит расщепление белка. По количеству переваренного белка судят о содержании пепсина в желудочном соке. Уменьшение количества пепсина указывает на глубокое поражение слизистой оболочки желудка. Отсутствие в желудочном содержимом пепсина и СК называется *ахилией*.

Качественная реакция Уффельмана на молочную кислоту. Молочная кислота в норме в желудочном содержимом практически отсутствует, появляясь при выраженных анацидных состояниях в результате деятельности молочнокислых бактерий, особенно при нарушении эвакуаторной функции желудка. Кроме того, молочная кислота может появиться в содержимом желудка при его поражении раковой опухолью.

Микроскопическое исследование желудочного сока. С помощью микроскопического исследования оцениваются свойства желудочной слизи, наличие фибрина (показатель воспаления), нейтрофилов и клеток эпителия (при ахлоргидрии), а также структурные элементы пищи (при нарушении эвакуации и ахлоргидгии — главным образом зерна крахмала, жировые капли, растительные волокна, грибы и бактерии).

Диагностика дуоденогастрального рефлюкса. С помощью желудочного зондирования можно проводить и диагностику дуоденогастрального рефлюкса (желчный рефлюкс), который осуществляется с помощью качественных проб на наличие билирубина в желудочном соке.

Методы внутрижелудочной рН-метрии. Методы титрования с использованием красящих индикаторов не позволяют точно определить кислотность желудочного содержимого с примесью желчи, крови, кроме того, кислотность в диапазоне рН от 3,5 до 7,0 этими методами определяется как анацидность. Более точные данные об истинной кислотности желудочного сока дает измерение концентрации свободных водородных ионов с помощью *интрагастральной рН-метрии*.

В настоящее время при отсутствии противопоказаний к введению зонда (тяжелое общее состояние, старческий возраст, варикозное расширение вен пищевода, дивертикулы пищевода, аневризма аорты, высокие показатели АД, тяжелые органические поражения сердечно-сосудистой системы) предпочтение отдается исследованию желудочного кислотообразования с помощью электрометрической рН-метрии с использованием *метода суточного мониторинга рН* (наиболее информативная разновидность метода, применяемая в последнее время в клинических условиях).

Метод основан на определении рН с помощью специальных электродов по величине электродвижущей силы в растворах. Разработка высокочувстви-

тельных рН-зондов и возможность размещения датчиков в различных отделах пищевода, желудка и ДПК позволяет в физиологических условиях изучать состояние КФЖ, ощелачивающей функции антрального отдела желудка, степени закисления ДПК или пищевода (при гастроэзофагеальном рефлюксе), исследовать КФЖ на фоне приема препаратов — блокаторов желудочной секреции. Суточное мониторирование позволяет оценить изменения КФЖ на фоне приема пищи, курения, ночного сна.

Интрагастральную рН-метрию проводят с помощью специальных зондов, оснащенных несколькими (два и более) рН-электродами (стеклянными или сурьмяно-каломельными). В настоящее время наиболее распространены отечественные сурьмяно-каломельные зонды системы Е. Ю. Линара и аппараты (ацидогастрографы) для кратковременной (Гастроскан-5) и продолжительной (Гастроскан-24) внутрижелудочной рН-метрии. При внутрижелудочной рН-метрии кислотообразование измеряется через короткие интервалы времени непосредственно в кислотообразующей зоне, в пищеводе, антральном отделе и ДПК.

Велико значение мониторирования для изучения суточного профиля секреции НСІ у больных с ЯБЖ и ДПК, выраженности его в те или иные временные промежутки: натошак, ночью, после еды, приема препаратов. С помощью 24-часового мониторирования рН-желудка, пищевода и ДПК стало возможным не только определять патогенетическое значение уровня кислотообразования в самом желудке, но и оценивать его патологическое влияние на слизистую пищевода при ГЭРБ. 24-часовое интраэзофагеальное рН-мониторирование пищевода позволяет адекватно оценить вид рефлюкса (кислотный или желчный), выявить общее число эпизодов рефлюкса в течение суток и их продолжительность, связь рефлюкса с положением тела, временем суток, зависимость его от приема пищи. При проведении исследования обследуемым пациентам рекомендуется не менять привычный образ жизни и режим питания. О наличии ГЭРБ говорят в том случае, если общее количество эпизодов ГЭР в течение суток более 50 или общая продолжительность снижения рН до уровня менее 4 превышает 1 ч. 24-часовая рН-метрия является ведущим методом, своеобразным «золотым стандартом» для верификации диагноза ГЭРБ, в диагностике атипичных форм ГЭРБ, обнаружения феномена «ночного кислотного прорыва», а также в индивидуальном подборе лекарственных препаратов.

В целом эффективность диагностики ГЭРБ с помощью 24-часовой рН-метрии составляет 98% (Рапопорт С.И., Лакшин А.А., Ракитин Б.В., Трифионов М.М., 2005).

Оценка рН-метрических данных. При исследовании рН желудка установлено, что натошак кислотность в разных его отделах заметно отличается. Нормальным исходным состоянием неработающего и нераздраженного желудка здорового организма считается нейтральная или слабощелочная внутрижелудочная среда (рН 7–6). Однако с учетом раздражающего действия зонда и условно-рефлекторных раздражителей рН натошак в кислотопродуцирующей зоне может иметь слабокислую реакцию. Самые высокие и стабильные показатели регистрируются в теле желудка (кислотопродуцирующая

зона). В качестве раздражителя желудочной секреции применяется гистамин либо пентагастрин^в. После стимуляции пентагастрином^в или гистамином (максимальный гистаминовый тест) значения рН для тела желудка составляют:

- гиперацидная реакция (рН менее 1,2);
- нормацидная реакция (рН в пределах 1,2–2,0);
- гипоацидная реакция (рН 2,5–3,5);
- субацидная реакция (рН 3,5–6,0);
- гистаминорефрактерная анацидность (рН менее 6,0 не снижается).

Если исходная внутрижелудочная среда кислая (натошак) не меняется в течение всего исследования, то такое состояние расценивается как непрерывное кислотообразование желудочных желез. Различают три типа непрерывного кислотообразования:

- повышенной интенсивности (рН 0,8–1,5);
- средней интенсивности (рН 1,6–2,0);
- пониженной интенсивности (рН 2,5–6,0).

Сопоставление функциональных данных, полученных с помощью рН-метрии и морфологической картины желудка, показало, что при первом типе непрерывного кислотообразования СОЖ не изменена либо имеется поверхностный гастрит. При втором и третьем типах непрерывного кислотообразования диагностируются гастриты с поражением желез (атрофия). Рак желудка сопровождается непрерывным кислотообразованием только в 50% случаев и в основном пониженной интенсивности. У остальных 50% больных со злокачественными новообразованиями желудка в базальную фазу секреции наблюдается нейтральная либо щелочная внутрижелудочная среда, а после раздражителя у 20% из них отмечается гистаминорефрактерная анацидность.

Значения кислотности в антральном отделе желудка не отличаются постоянностью и связаны с непрерывным поступлением кислого содержимого из тела желудка, а также периодическими щелочными забросами из ДПК (ДГР). О наличии дуодено-гастрального рефлюкса с забросом в желудок содержимого ДПК (желчи) следует думать при эпизодическом повышении рН тела желудка до 5–6, не связанном с приемом пищи.

В антральном отделе рН в норме превышает показатели тела желудка более чем на единицу. В таком случае ощелачивающую функцию антрального отдела считают компенсированной. Разница значений рН тела желудка и антрального отдела 0,5–1 характерна для субкомпенсации ощелачивающей функции антрума, при разнице менее 0,5 ощелачивающая функция антрального отдела считается декомпенсированной.

При язве с локализацией в желудке (тело, дно) обычно выявляется непрерывное кислотообразование средней или пониженной интенсивности, которое сочетается с компенсированным или субкомпенсированным ощелачиванием в антральном отделе желудка. Непрерывное кислотообразование повышенной интенсивности с декомпенсированным ощелачиванием в антральном отделе желудка наблюдается у большинства пациентов с ЯБДПК (рис. 3.3). У пациентов с АГ обнаруживается значительное снижение желудочного кислотообразования (слабокислый — рН 5,0–6,9, или щелочной — рН 7,0–8,9 желудок) (рис. 3.4).

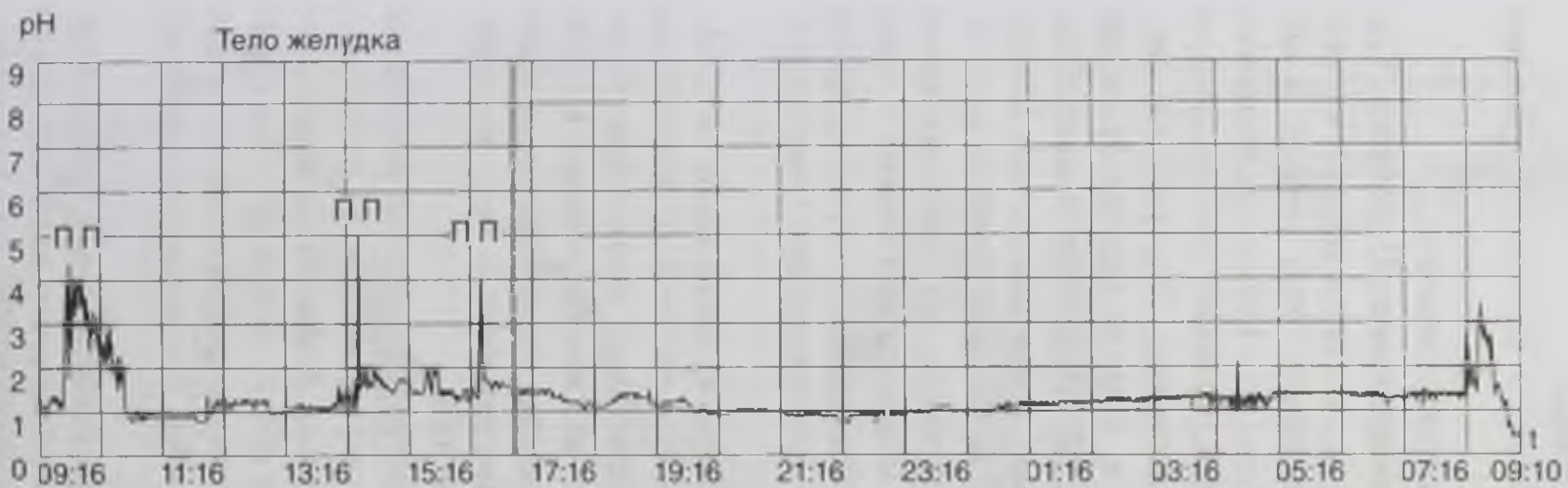


Рис. 3.3. График 24-часового мониторинга рН тела желудка при непрерывном кислотообразовании высокой интенсивности (язвенная болезнь ДПК). ПП — прием пищи

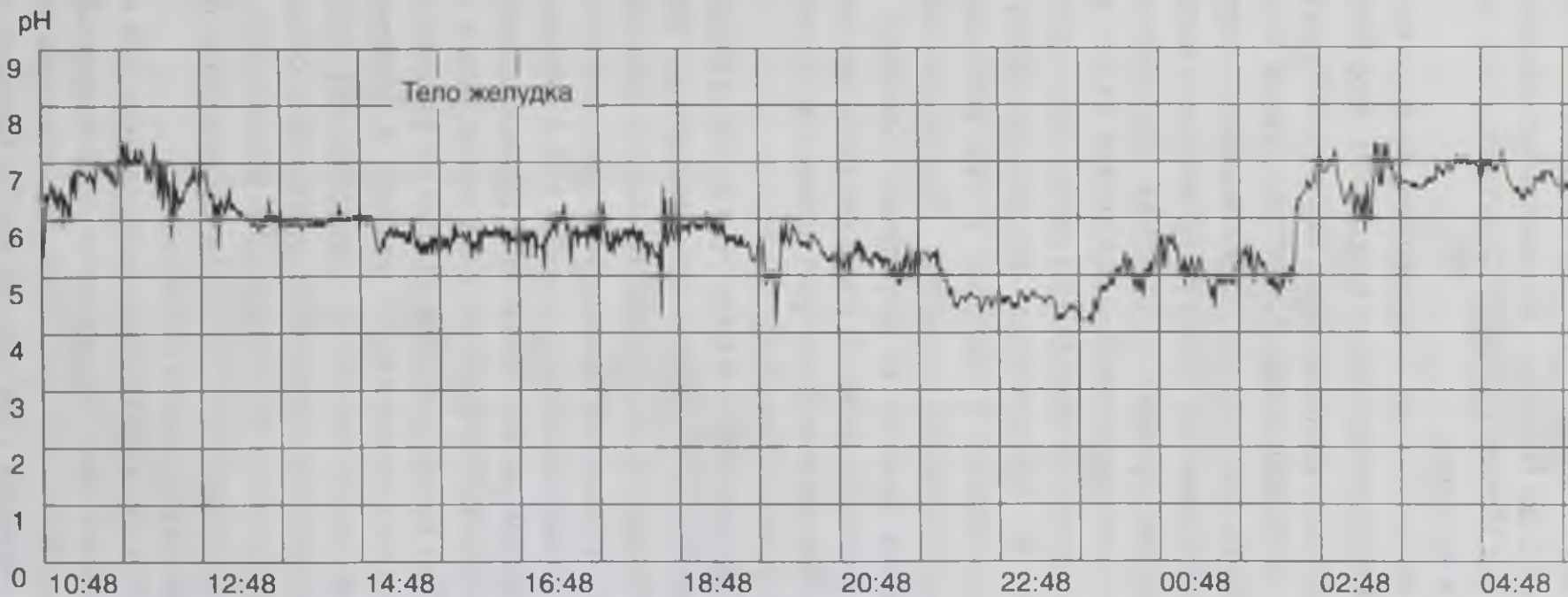


Рис. 3.4. График 24-часового мониторинга рН тела желудка у пациента с атрофическим гастритом (гипоацидность)

В стимулированную фазу желудочной секреции возможно проведение щелочного теста, заключающегося во введении в желудок 0,5 г бикарбоната натрия в 30 мл дистиллированной воды. Оценивают время восстановления исходного рН желудка в антральном отделе в стимулированную фазу:

- менее 5 мин — резкая гиперацидность;
- от 5 до 10 мин — повышенное кислотообразование;
- от 10 до 15 мин — нормальная интенсивность кислотообразования в желудке;
- более 15 мин — снижение желудочного кислотообразования.

Прием пищи также оказывает свое влияние на состояние рН желудка. Так, сразу после приема пищи кислотность снижается за счет разведения и частичной нейтрализации HCl буферными емкостями пищи. Этот период носит название раннего постпрандиального периода. Далее под влиянием пищевого стимулирования резко увеличивается выработка СК, намного превышающего исходный уровень — поздний постпрандиальный период. Поступление кислого содержимого в антральный отдел желудка в данный период приводит к подавлению выработки гастрина с одновременной стимуляцией высвобождения SS и секретина, что по принципу обратной связи выключает кислотообразование в желудке, и оно возвращается к исходному уровню межпищеварительного периода. Продолжительность раннего постпрандиального периода зависит от буферных емкостей пищи, массы париетальных клеток и их реактивности. В свою очередь, на длительность позднего периода, кроме перечисленных факторов, влияет и состояние ауторегуляторного гуморального рефлекса (рис. 3.5).

Следует иметь в виду, что именно продолжительность за кислнения антрального отдела и ДПК в силу различных причин, в том числе и от нарушения деятельности антродуоденального кислотного «тормоза», в значительно большей степени оказывает свою патологическую роль на язвообразование в ДПК, чем самые низкие значения рН в фундальном отделе, возникающие в ответ на прием пищи. Хотя при дуоденальной язве кислотность в теле желудка, как правило, в полтора раза выше, чем у здоровых лиц.

При расположении одного из электродов в пищеводе возможно выявление забросов содержимого желудка в пищевод (гастроэзофагеальный рефлюкс), о чем свидетельствует снижение рН пищевода ниже 4. Автоматически рассчитываются следующие параметры: общее время рН <4, время рН <4 в горизонтальном и вертикальном положении, общее число рефлюксов за сутки, число рефлюксов продолжительностью более 5 мин, длительность наиболее продолжительного рефлюкса.

При суточном мониторинговании рН возможно проведение острых лекарственных проб для оценки индивидуальной эффективности того или иного лекарственного препарата (ингибиторы желудочной секреции) или комплексной терапии. При острой лекарственной пробе оценивается время от введения лекарственного средства до повышения рН тела желудка до 6 ед., продолжительность периода рН >6 после однократного приема препарата, изменение количества гастроэзофагеальных и дуодено-гастральных забросов (Robles C. R. Parrilla P. P., 1990) (рис 3.6).

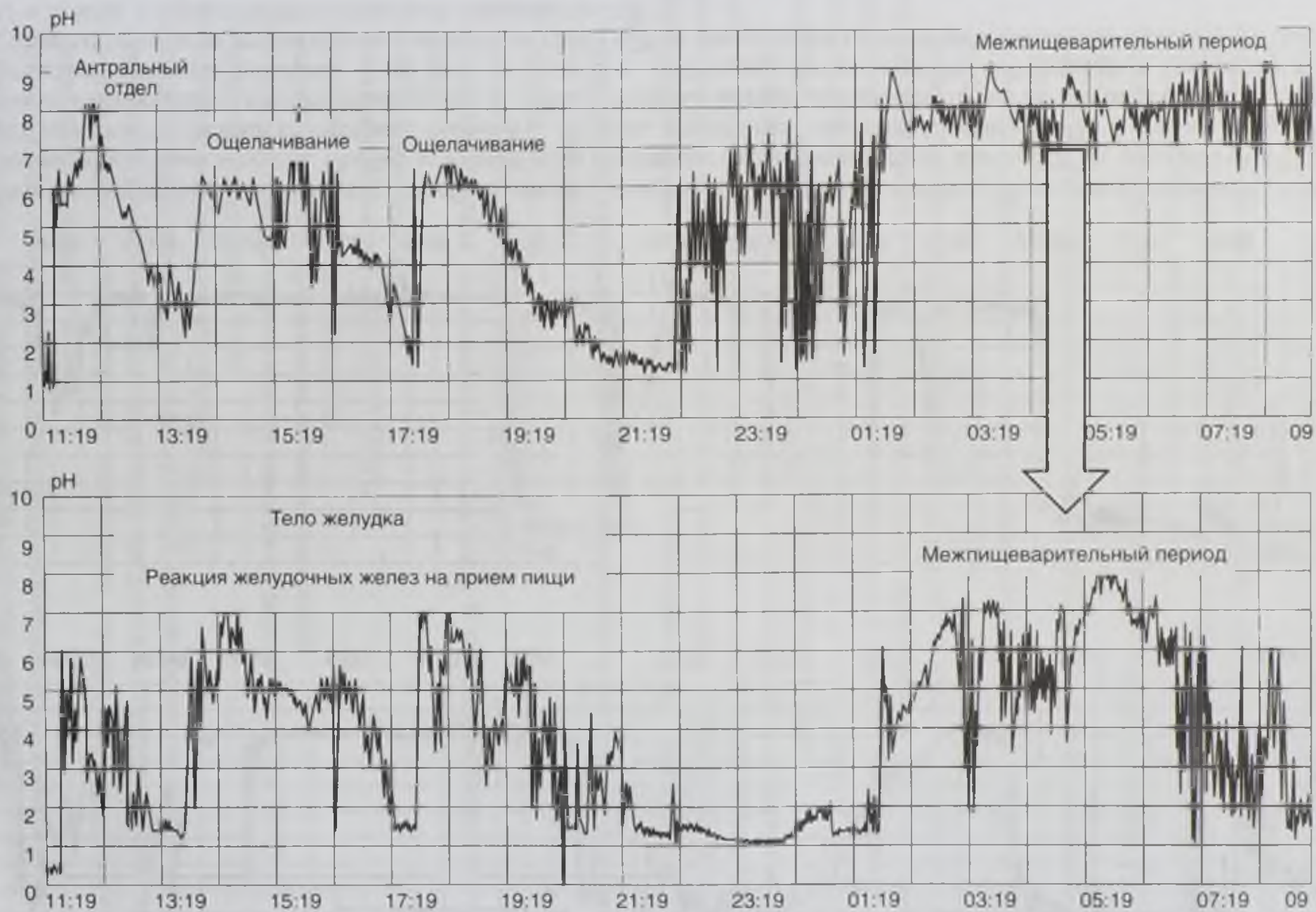


Рис. 3.5. График 24-часового мониторинга рН желудка в теле и антральном отделе (прерывистое кислотообразование, отчетливая реакция на прием пищи)

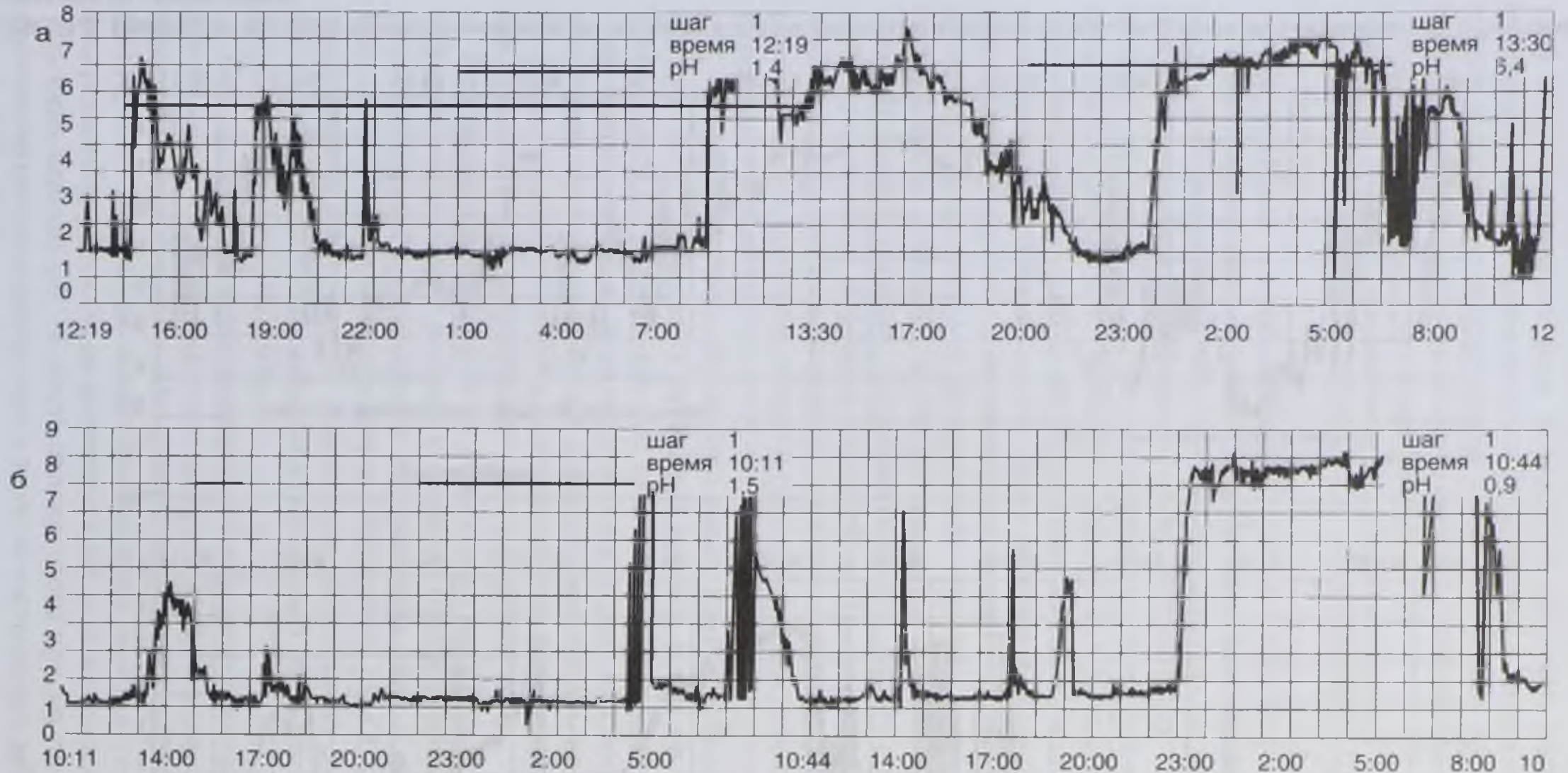


Рис. 3.6. Мониторирование желудочного кислотообразования: а — пролонгированная 48-часовая рН-метрия у больного Ч., 63 лет, страдающего язвенной болезнью желудка. Подбор суточной дозы препарата: фармакологическая проба с 20 мг омепразола в 7.00 и 23.00; б — пролонгированная 48-часовая рН-метрия у больной С., 32 года, страдающей язвенной болезнью ДПК. В первые 24 часа отмечены гиперацидность и непрерывное кислотообразование. С 7.00 проводилась фармакологическая проба на 150 мг ранитидина. Отмечалось непродолжительное действие препарата — рН >4 в течение 2 ч. Небольшая гиперацидность наблюдалась в интервале от 24.00 до 4 ч 30 мин, поэтому проведена вторая фармакологическая проба с 20 мг фамотидина (квamatела*) в 22.00. Проба положительная: рН >7 в течение 11 ч 30 мин, в период наиболее высокой гиперацидности

Длительный мониторинг рН желудка позволяет (Рапопорт С. И., Лакшин А. А. и др., 2005):

- судить о процессе кислотообразования в течение суток в естественных условиях с оценкой действия различных факторов (пищи, курения и т.д.);
- оценить действие различных лекарственных препаратов на внутрижелудочную кислотность (блокаторов H_2 -рецепторов гистамина, блокаторов H^+, K^+ -АТФазы, антацидов и др.);
- выявить резистентность к приему различных антисекреторных препаратов;
- оценить функциональное состояние желудка до и после оперативных вмешательств;
- подобрать эффективную схему приема антисекреторных препаратов, особенно у больных с кровоточащими язвами.

Основной задачей кратковременной внутрижелудочной рН-метрии является исследование КФЖ в базальных и стимулированных условиях. При экспресс рН-метрии определяется только базальный уровень кислотности, т.е. решается вопрос о наличии или отсутствии СК и определяется примерный уровень интрагастральной концентрации водородных ионов.

Противопоказания к исследованию складываются из противопоказаний к введению желудочного зонда и противопоказаний к использованию тех или иных стимуляторов или ингибиторов желудочной секреции. *Противопоказания к введению рН-зонда* (Рапопорт С. И., Лакшин А. А. и др., 2005):

- желудочное кровотечение (во время кровотечения и в течение 10 сут после его завершения);
- аневризма аорты;
- ожоги, дивертикулы, стриктуры пищевода;
- тяжелые формы гипертонической болезни и коронарной недостаточности;
- обструкция носоглотки;
- тяжелые челюстно-лицевые травмы;
- тяжелые формы коагулопатий.

Относительными противопоказаниями являются:

- недавние хирургические вмешательства на верхних отделах ЖКТ;
- опухоли и язвы пищевода;
- наличие варикозных вен пищевода;
- кровотечение из верхних отделов ЖКТ (после остановки кровотечения возможно проведение длительной рН-метрии для контроля эффективности действия антисекреторных препаратов, предупреждающих развитие повторных кровотечений).

Противопоказания к использованию стимуляторов (гистамин, инсулин):

- тяжелые формы сердечной и легочной недостаточности;
- тяжелые формы гипертонической болезни;
- почечная недостаточность;
- печеночная недостаточность;

- тяжелые формы сахарного диабета;
- тяжелые формы аллергических реакций в анамнезе.

В настоящее время в современных приборах фирмы «Исток-Система» (г. Фрязино) применяется и компьютерная обработка информации, поступающей при рН-метрическом исследовании.

Беззондовые методы исследования желудочной секреции. В тех случаях, когда по тем или иным причинам провести зондирование желудка не представляется возможным, а иметь информацию о функциональном состоянии желудка ориентировочного характера необходимо, возможно проведение беззондового исследования кислотной продукции. Для этого применяются десмоидная проба, метод ионнообменных смол, ацидотест. В состав набора для исследования желудочного кислотообразования по методике «ацидотест» входят 2 таблетки кофеин-бензоата натрия и 3 драже красящего вещества (2,4-диамино-4-этоксиазобензол). В зависимости от концентрации СК в желудке краситель растворяется и выводится с мочой, окрашивая ее. Интенсивность окрашивания сравнивается со шкалой, указывающей уровень СК.

3.2.4. Копрологическая лабораторная диагностика желудка

Достаточно информативным дополнением к диагностике заболеваний является копрологическое исследование. При нарушении желудочной секреции и моторики свойства содержимого кишечника заметно меняются в зависимости от вида нарушений.

Одним из общих признаков нарушения пищеварения является увеличение количества кала, обычно наблюдаемое, когда выпадает действие основных пищеварительных ферментов или происходит нарушение всасывания. Увеличение количества каловых масс, применительно к желудочной патологии, характерно для желудочной ахилии. В норме суточное количество кала составляет в среднем 150–250 г, а количество опорожнений кишечника 1–2 раза в сутки. На увеличение или уменьшение количества содержимого толстого кишечника влияют количество и качество принимаемой пищи и состояние ЖКТ. Так, при употреблении легкоусвояемой, рафинированной пищи (углеводы, мясо, яйца) количество кала уменьшается, а употребление в основном растительной пищи значительно увеличивает его объем. Следует напомнить, что кал, являясь конечным продуктом деятельности ЖКТ, в норме только на одну треть и меньше содержит неперевариваемые частицы пищи, все остальное — живые и мертвые бактерии, слущенный эпителий и другие составные элементы химуса.

Кровотечение из региона желудка и ДПК приводит к появлению *мелены* — черного, дегтеобразного кала.

Выраженная недостаточность желудочного и панкреатического пищеварения приводит к появлению в кале крупных фрагментов непереваренной пищи.

При нарушении желудочного пищеварения в кале появляются фрагменты соединительной ткани. Макроскопически это проявляется беловатыми

или плотными сероватыми комочками волокнистого строения неправильной формы. При желудочной ахилии (отсутствии в желудочном соке СК и пепсина) мышечные волокна пищевых масс сохраняют свою соединительнотканную оболочку, сарколемму, которая не расщепляется трипсином. В результате в кале появляются практически неизмененные, тесно прилегающие друг к другу поперечнополосатые мышечные волокна, фрагменты ткани из мясного субстрата принятой больным пищи.

Если сохранена соединительнотканная оболочка мышечных волокон, прослойки соединительной ткани, то данная картина больше характерна именно для нарушения кислотообразования в желудке.

Кроме того, слабо переваренные мышечные волокна могут появляться в кале при ускоренном транзите содержимого по тонкому кишечнику. Следует учитывать, что при гипермоторной активности и ускорении транзита содержимого по ЖКТ в кале всегда будут присутствовать мышечные волокна в связи с недостаточной экспозицией в соответствующих пищеварительных зонах.

Большое значение в диагностике скрытых кровотечений из региона желудка ДПК и чаще всего вызванных язвой ДПК имеет анализ кала на скрытую кровь с бензидином после тщательной подготовки больного. Наличие положительной реакции в данном случае является одним из наиболее вероятных косвенных признаков обострения заболевания, но не исключает и прочие источники кровоточивости (злокачественные опухоли ЖКТ, геморрой, кровоточащие полипы, анальные трещины, язвенный колит, БК и т.п.)

3.2.4.1. Исследование микрофлоры желудка и двенадцатиперстной кишки

Заселение микроорганизмами верхних отделов ЖКТ неравномерно, возрастает в дистальном направлении и в районе терминального отдела подвздошной кишки приобретает характер фекальной флоры (энтеробактерии — *E. coli* и бактероиды). Уровнем бактериального заселения, превышение которого свидетельствует о пролиферации микробов, *синдроме их избыточного роста*, является превышение 10^5 микробных тел в 1 мл кишечного содержимого (для тонкой кишки). В толстой кишке в 1 г кала содержится в среднем 10^{11} бактерий, что составляет около 1/3 его сухого остатка.

Дисбактериоз констатируется при избыточной пролиферации микробов в тонкой кишке и устойчивом изменении микробного состава толстой кишки (Парфенов А.И., Ручкина И.Н., 2003). Вместе с тем для дисбактериоза характерно не только значительное нарушение популяционного (количественного), но и видового (качественного) соотношений симбиотической микрофлоры кишечника. (Звягинцева Т.Д., Сергиенко Е.И., 2003).

В табл. 3.1 представлена топография основной нормальной флоры ЖКТ, включая ее проксимальные отделы, в том числе и двенадцатиперстную кишку.

Таблица 3.1. Нормальная микрофлора пищеварительного тракта (по Веселову А.Я., 1988, с добавлениями и изменениями)

Отдел пищеварительного тракта	Количество, КОЕ/мл*	Видовой состав	Примечание
Ротовая полость	10^7-10^{10}	Лактобактерии, микрококки, эпидермальный стафилококк, нейссерии, стрептококки, дифтероиды, вейонеллы, фузобактерии, бактериоиды	Постоянство микрофлоры поддерживается бактерицидными свойствами слюны и антагонизмом между компонентами микрофлоры
Желудок	$0-10^3$	Лактобактерии, бифидобактерии, <i>Streptococcus</i> spp., <i>H. pylori</i> , <i>Candida</i> spp. и бактериоиды	Бедность микрофлоры обусловлена действием СК и лизоцима желудочного сока. При pH <3 желудок практически стерилен, но в антральном отделе, под слоем слизи, часто обнаруживаются <i>H. pylori</i>
Двенадцатиперстная и тощая кишка	10^2-10^5	Лактобактерии, бифидобактерии, бактериоиды, энтерококки (фекальный стрептококк), дрожжи, грибы	Число микробов после приема пищи умеренно увеличивается, в процессе пищеварения возвращается к исходному уровню
Подвздошная кишка	10^7-10^8	Энтеробактерии, стрептококки, стафилококки, лактобактерии, грибы, бактериоиды, бифидобактерии, грамположительные кокки, клостридии, зубактерии (редко)	Илеоцекальный клапан разграничивает микрофлору тонкого кишечника (щелочная реакция, малое число видов, незначительная инфицированность) и толстого кишечника (кислая реакция, в 10–100 раз большее число видов, на 4–5 порядков более высокая инфицированность)
Толстая кишка	$10^{12}-10^{14}$	Преобладают анаэробные виды (90–99%) — бифидобактерии, лактобактерии, бактериоиды, вейонеллы, пептококки, клостридии. Аэробная и факультативно анаэробная микрофлора (1–10%) — кишечная палочка, лактозонегативные энтеробактерии, кокковые формы	Микрофлоре фекалий соответствует только микрофлора просвета толстой кишки

*КОЕ/мл — колониеобразующих единиц в 1 мл.

Состав кишечной микрофлоры отличается индивидуальностью, формируется в первые дни жизни человека и зависит от характера вскармливания ребенка. Особенно важно естественное вскармливание, так как молоко матери содержит очень важные пребиотики, которые способствуют заселению кишечника определенными видами микроорганизмов в физиологических соотношениях между ними. В этот период нерациональная антибиотикотерапия может нанести особый ущерб формирующейся микрофлоре кишечника ребенка, а в дальнейшем и взрослому организму (Хавкин А.И., Бельмер С.В., 2003).

Относительно характера микрофлоры проксимального отдела ЖКТ у здоровых людей в настоящее время существует мнение, что она неоднородна, непостоянна, может отсутствовать и зависит от многих факторов:

- состояние желудочного пищеварения (атрофические процессы, длительный прием антисекреторных препаратов);
- перенесенные кишечные инфекции и, как следствие их, стойкое нарушение эубиоза кишечника;
- структурные нарушения (дивертикулез);
- моторные нарушения желудка и ДПК;
- характер принятой пищи (малое содержание пищевых волокон — основного субстрата для бифидо- и лактобактерий);
- прием антибиотиков, цитостатиков, сульфаниламидов и т.п. средств, угнетающих рост бактерий;
- состояние пищеварения в желудке и ДПК (включая гепатопанкреатобилиарную систему); операции на желудке, «выключающие» двенадцатиперстную кишку;
- состояние моторной активности органов ЖКТ в целом, в том числе и илеоцекальной заслонки, препятствующей в норме ретроградному бактериальному заселению тонкого кишечника; стазы содержимого различной этиологии и патогенеза, в том числе механические препятствия (непроходимость кишечника);
- нарушения иммунной системы — ослабление напряженности местного и гуморального иммунитета (общий переменный иммунодефицит или селективный иммунодефицит иммуноглобулинов, ВИЧ-инфекция, лучевое поражение и т.д.).

Особо следует подчеркнуть последнее, но, пожалуй, самое главное условие — патологическое влияние кишечной микрофлоры на органы ЖКТ и организм человека в целом осуществляется только в условиях изменений иммунологической реактивности, развития той или иной степени выраженности иммунодефицитного состояния. Этому могут сопутствовать ухудшения экологии, гиподинамия, нервно-психические перенапряжения и прочие факторы.

Кроме того, не стоит замыкаться и на местных проявлениях дисбиоза в ЖКТ, тонком и толстом кишечнике в частности. При определенных условиях кишечная микрофлора может транслоцироваться в лимфатические узлы, кровь, лимфу, вызывать гнойные, воспалительные реакции, аллергические процессы, проявлять мутагенную и антимутагенную активность, образовывать плазмиды, а также обмениваться ими. Чаще патологические изменения вызываются условно-патогенной флорой, однако и резидентная флора, попадая в несвойственные ей условия, может вызвать патологическое состояние. В целом микрофлора желудка и кишечника отражает состояние всего организма в целом и служит своего рода индикатором его гомеостаза.

Литературные данные о микрофлоре желудка и ДПК у здоровых людей (Егорова Е.Н., 1999; Базлов С.Н., Чернин В.В., и др., 2003) свидетельствуют о ее немногочисленности в 90% случаев. По данным Н.И. Урсовой и Г.В. Римарчук (2001), в составе микрофлоры, расположенной на поверхности эпителиального пласта и в толще слизи желудка, присутствуют главным образом грамположительные бактерии родов *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Micrococcus*, а также *Helicobacter* и дрожжеподобные грибы.

Различают орально-респираторный тип (оральные и назофарингеальные микроорганизмы: стрептококки, лактобактерии, фузобактерии, нейссерии, стафилококки, микрококки и др.) и фекальный тип (энтеробактерии, энтерококки, бактероиды, вейлонеллы, фузобактерии и др.) (Чернин В. В. и др., 2004).

Вместе с тем исследование микрофлоры желудка молекулярно-генетическим методом обнаружило пять главных доминирующих фило-типов: *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Bacteroides*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria*. Был найден и ряд других, в частности *Caulobacter*, *Actinobacillus*, *Corynebacterium*, *Rothia*, *Gemella*, *Leptotrichia*, *Porphyromonas*, *Capnocytophaga*, ТМ 7, *Flexistipes*, *Deinococcus*, всего около 128 фило-типов микроорганизмов, в том числе располагающихся в пристеночном слое (Vik E. M. et al., 2006).

Пристеночный биотоп — важнейшая структура, представляющая собой как бы раздел между внешней и внутренней средой организма. Микроорганизмы пристеночного биотопа взаимодействуют с основными элементами слизистого слоя: слизистым гелем, гликокаликсом, эпителиальным пластом и инфильтрирующими слизистую оболочку иммунокомпетентными клетками СОЖ (Григорьев А. В., 2004).

При патологических состояниях желудка его микрофлора подвергается изменениям, как в количественном, так и качественном отношении, причем существует мнение, что при наличии *H. pylori* микробный спектр менее разнообразен, в нем отсутствуют бифидо- и лактобактерии (Казимирова А. А. и др., 2007). Однако Е. М. Вик и соавт. (2006) и М. Тап и соавт. (2007) такой закономерности не обнаружили.

В целом же роль пилорического хеликобактера в патогенезе ассоциированных с ним заболеваний желудка доказывается положительными результатами ЭТ и в настоящее время не подвергается сомнению.

Микробная флора ДПК представлена часто в виде монокультуры или в сочетании двух-четырех культур микроорганизмов 12 родов: *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Lactobacillus* spp., *Candida* spp., *Bacillus* spp., *Corinebacterium* spp., *Micrococcus* spp., *Enterobacteriaceae* spp., *Bacteroides* spp., *Actinomices* spp., *Neisseria* spp., *H. pylori* в количестве от 2,54 до 4,0 lg КОЕ/г. При этом *H. pylori* выделялся в 30% случаев и в монокультуре не встречался. Спектр ферментативной активности микрофлоры был узким (уреаза, гемолизин, казеиназа, РНКаза). По 1–2 фермента выявлялось только у четверти полученных из биоптатов культур микроорганизмов, а у остальных их не было. Цитотоксичностью выделенные штаммы микробов не обладали. Перечисленное состояние микробиоценозов в слизистой дуоденальной зоны расценивается авторами как эубиотическое.

При включении патологических механизмов (синдром избыточного роста) происходит избыточное поступление бактерий в тонкую кишку, замещение нормальной флоры на патологическую или изменение нормального соотношения кишечной микрофлоры между ее видами. Все это приводит к патологическому состоянию микробного пейзажа кишечника, сопровождается уже вторичным нарушением функций, в первую очередь моторной активности кишки и, как следствие, приводит к появлению соответствующих клини-

ческих проявлений диспептического характера, в первую очередь к диарее (Крумс Л. М., 2002), а также и к болевому синдрому.

Говоря о методах исследования бактериального заселения верхних отделов ЖКТ, следует в первую очередь назвать *водородный дыхательный тест*, применяемый для ориентировочного исследования степени бактериального обсеменения тонкой кишки (скрининг-метод). Метод основан на невозможности тканей человеческого организма продуцировать водород. Таким образом, определение в выдыхаемом воздухе натошак определенных концентраций водорода может свидетельствовать о соответствующей активности бактериальной флоры тонкой кишки, выделяющей водород в результате своей жизнедеятельности. У больных с бактериальным обсеменением тонкой кишки концентрация водорода в выдыхаемом воздухе превышает 15 ppm (Логинов А. С., Парфенов А. И., 2000).

Разновидностью водородного метода является *метод меченого водорода* с нагрузкой лактулозой. Лактулоза в норме расщепляется в толстой кишке с участием толстокишечной микрофлоры. При обсеменении тонкой кишки лактулоза начинает расщепляться раньше, чем в норме, и водород появляется в выдыхаемом воздухе.

На бактериальном метаболизме ксилозы основан и аналогичный водородному ¹⁴C-ксилозный тест, отличающийся высокой (90%) чувствительностью. Об избыточном росте микрофлоры кишки свидетельствует концентрация меченого углекислого газа в выдыхаемом воздухе.

Значительно расширяет наши представления о микробиоценозе кишечника человека молекулярно-генетический метод гибридизации (Hopkins M.J., Sharp R., Macfarlane G.T. 2001, Favier C.F., Vaughan E.E., De Vos V.M., Akkermans A.D. L., 2002).

В целом состояние микробной экологии и дисбиоза человека в верхних отделах ЖКТ лучше отражает забор адгезированных к кишечной стенке бактерий, где они, по-видимому, участвуют во многих, главным образом защитных и пищеварительно-транспортных процессах (Осипов Г. А., Парфенов А. И. и др., 2001; 2003).

3.2.5. Методы диагностики инфекции *Helicobacter pylori*

Сегодня не подвергается сомнению патологическая роль в этиопатогенезе большинства гастродуоденальных заболеваний «спиралевидных бактерий» (*Helicobacter pylori*), выделенных и описанных в 1983 г. J.R. Warren и В. J. Marshall. Получены убедительные доказательства, что *H. pylori* — это наиболее распространенный патоген для желудочной патологии, доля инфицированных лиц в общей популяции достигает 50%. *H. pylori* является распространенной и потенциально излечимой причиной диспепсии, ЯБЖ, ДПК и ХГ (Ивашкин В. Т., Маев И. В., Коротько Г. Ф. и др., 2012; Moayyedi P., Deeks J., Talley N.J. et al., 2003; Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al., 1997; 2002; 2007; 2012). Кроме того, получены доказательства о значении *H. pylori* как одного из факторов риска развития РЖ (Fock K.M., Talley N., Moayyedi P. et al., 2008; Malfertheiner P., Bornschein J., Selgrad M., 2010;

Polk D. V., Peek R. M. Jr., 2010) и неходжкинских лимфом гастродуоденальной зоны (Stathis A., Chini C., Bertoni F. et al., 2008).

Для диагностики инфекции *H. pylori* предложено множество различных методов, причем большинство из них постоянно модифицируется. Все методы (табл. 3.2) делятся на инвазивные, использующие для забора материала эндоскопическую процедуру с биопсией СОЖ или ДПК, и неинвазивные, не требующие эндоскопии.

Таблица 3.2. Методы диагностики *H. pylori* (Лапина Т.Л., 1999)

А. Инвазивные	Б. Неинвазивные
Прямые	Косвенные
I — бактериологический. II — гистологический (цитологический). III — определение уреазной активности <i>H. pylori</i> (уреазные тесты с биоптатами желудка. Дыхательные тесты с мочевиной, меченной $^{13}\text{C}/^{14}\text{C}$. IV — иммунологические (серологические; иммуногистохимические). V — молекулярные — полимеразная цепная реакция (ПЦР)	

К прямым методам диагностики *H. pylori* относятся процедуры, позволяющие выявлять *H. pylori* непосредственно. С помощью косвенных методов выявляют не саму бактерию, а продукты ее метаболизма и/или персистирования в организме человека.

Бактериологический метод исследования инфекции *H. pylori*, являясь прямым и инвазивным методом диагностики хеликобактериоза, специфичен на уровне 95–100%, при чувствительности — 80–90% (Аруин Л.И. и др., 1993). Для культивирования *H. pylori* применяются среды, которые позволяют транспортировать биопсийный материал в течение суток (среда Стюарта, Кэри-Блер, Био Мерью). Далее испытуемый образец ткани высевается на искусственные питательные среды:

- неселективные (агар Колумбия);
- селективные, содержащие ванкомицин, триметоприм, полимиксин В, для подавления сопутствующей микрофлоры.

После высеваания ожидаемая культура подвергается инкубации в течение 3–5 сут. Инкубация проходит в микроаэрофильных условиях при температуре 37 °С и влажности 100%.

Оценка проводится полуколичественным методом, в зависимости от числа выросших изолированных колоний: до 10 колоний (+), 10–20 колоний (++), 20–50 колоний (+++), свыше 50 колоний (++++)). Кроме того, выделенные культуры идентифицируются как *H. pylori* по морфологическим (при окраске по Граму) и биохимическим критериям (определение уреазной, каталазной, оксидазной активности, способности бактерии не ферментировать глюкозу, не продуцировать нитраты и не образовывать индол).

Очень важной особенностью бактериологического метода определения инфицирования *H. pylori* является возможность с его помощью определить резистентность к антибактериальным препаратам, проводить клинические испытания новых лекарственных антибактериальных препаратов, направленных на эрадикацию *H. pylori*.

Морфологические методы. «Золотым стандартом» диагностики НР-инфекции является *гистологический метод*. Специфичность данного прямого, инвазивного метода исследования оценивается на уровне 97%, а чувствительность — 80–90%. Для проведения гистологического исследования на *H. pylori* биопсийный материал окрашивают акридиновым оранжевым, по Гимзе, Граму, толуидиновым синим, серебрением по Вартину–Старри и др. Наиболее простым и доступным методом выявления *H. pylori* является окраска по Гимзе без дифференцировки. Микроорганизмы при этом окрашиваются в темно-синий цвет и хорошо визуализируются как на поверхности эпителия, так и в глубине ямок.

При оценке гистологических препаратов обычно выделяют 3 степени обсеменения слизистой оболочки:

- слабая степень (+) — до 20 микробных тел в поле зрения при увеличении $\times 630$;
- средняя степень (++) — от 20 до 50 микробных тел в поле зрения;
- высокая степень (+++) — более 50 микробных тел в поле зрения.

В ряде случаев гистологический метод может давать и ложноотрицательные результаты, которые связаны, как правило, с технологическими особенностями метода.

Несомненным преимуществом данного метода является не только возможность верификации микробного обсеменения слизистой, но и оценка состояния последней (воспаление, атрофия, метаплазия и др.). В последнее время разработан новый наиболее чувствительный иммуногистохимический метод обнаружения *H. pylori* с применением моноклональных антител и комплекса авидин-биотин-пероксидазы.

К перспективным высокочувствительным и специфичным методам выявления *H. pylori* относится и метод гибридизации ДНК в обычных парафиновых срезах. Метод позволяет идентифицировать различные штаммы *H. pylori*, помогая выяснять природу рецидивов после успешной эрадикации *H. pylori*.

Цитологический метод определения *H. pylori* в мазках-отпечатках также относится к прямым инвазивным методам. Преимуществом данного метода является его меньшая трудоемкость по сравнению с гистологическим исследованием, что значительно сокращает время получения результатов. Существует несколько разновидностей данного метода:

- crush cytology (раздавливание биоптата);
- imprint или touch cytology (прикосновение и отпечаток люминальной поверхности биоптата к предметному стеклу);
- brush cytology (получение пристеночной слизи с помощью специальной щеточки, входящей в комплект современных эндоскопов).

Биопсия обычно берется из участков с наиболее выраженными визуальными отклонениями от нормы (гиперемия, отек), но не из дна язв или эрозий.

Высушенные мазки окрашиваются по Граму, Папенгейму, красителем Романовского–Гимзы или после фиксации метанолом-азур-эозиновой смесью. Применяемые паноптические методы окраски позволяют выявить наличие *H. pylori* и ориентировочно оценить количество микроорганизмов.

Как правило, *H. pylori* располагаются в слизи, имеют спиралевидную, изогнутую форму (рис. 3.7), могут быть и S-образными, кокковидными.



Рис. 3.7. Внешний вид бактерии *H. pylori*

Кроме обнаружения *H. pylori*, в мазках-отпечатках могут выявляться ассоциированные с *H. pylori* явления клеточной инфильтрации, характеризующейся наличием лимфоцитов, плазматических клеток, нейтрофилов и эозинофилов. По преобладанию тех или иных клеточных элементов можно косвенно судить об активности и выраженности воспаления. Цитологическое исследование позволяет также выявлять морфологические особенности строения ядер и цитоплазмы клеток СОЖ и ДПК, наличие пролиферативных процессов, злокачественного образования, метаплазии, дисплазии и степень их выраженности. Однако этот метод не дает информации о структуре исследуемой слизистой.

Следует помнить, что *H. pylori* колонизирует только эпителий желудочного типа и в участках кишечной метаплазии не обнаруживается, одновременно в ДПК забор биопсии в участках желудочной метаплазии может дать положительный результат. Отсутствует *H. pylori* и в краях язвенных дефектов желудка и ДПК. Особенно сложно выявить *H. pylori* после лечения антисекреторными препаратами (блокаторами протонной помпы), препаратами висмута, антибиотиками. При длительном применении блокаторов протонной помпы *H. pylori* могут переселяться в зону желудочного кислотообразования, проксимально. Для исключения ложноотрицательных результатов необходима множественная биопсия (5–7 биоптатов).

Биохимические методы. *H. pylori* обладает уникальной способностью продуцировать уреазу, разлагающую мочевины до углекислого газа и ионов аммония. Биохимический метод определения уреазной активности включает в себя быстрый уреазный и дыхательный тесты. Относительная специфичность данных методов основана на высоком уровне продукции уреазы, свойственной *H. pylori*, в отличие от других присутствующих в желудке и ДПК микроорганизмов, продуцирующих уреазу.

Инфицированность слизистой оболочки *H. pylori* оценивается полуколичественным методом в зависимости от появления малинового окрашивания

(изменение рН в присутствии индикатора). Определение проводится в течение первого часа, последующих 2 ч и к концу первых суток. Если окрашивание наступает в более поздние сроки — результат считается отрицательным. В настоящее время имеются уреазные тесты промышленного производства (де-нол тест, СЛО-тест, PylogiTek, HUT-тест и др.). Чувствительность этих методов на уровне 64–99%, а специфичность — 75–95%.

Достоинствами уреазных тестов являются простота их выполнения, относительная дешевизна и быстрота. Однако метод не лишен и недостатков, среди них: неустойчивость растворов при хранении, необходимость в ряде случаев термостатирования, длительность реакции до суток, возможность как ложноположительных, так и ложноотрицательных результатов, особенно при низкой степени обсемененности НР и использования одного фрагмента ткани слизистой оболочки.

Кроме перечисленных тестов, существует и *количественный* спектрофотометрический метод определения уреазной активности в биоптатах, который позволяет количественно определять уреазную активность *H. pylori*, что особенно важно при незначительной степени обсеменения слизистой *H. pylori*, при которых вышеописанные тесты могут давать сбои.

На определении уреазной активности *H. pylori* НР основаны также неинвазивные, косвенные радионуклидные методы диагностики НР-инфекции. К ним относятся уреазные (мочевинные) дыхательные тесты (МДТ), меченные изотопами углерода ^{13}C или ^{14}C . ^{14}C является радиоактивным изотопом, и его применение имеет ряд ограничений и соответствующих гигиенических и технических условий. В настоящее время его использование ограничено. В отличие от ^{14}C ^{13}C не радиоактивен, поэтому методика с его использованием наиболее распространена. Чувствительность МДТ составляет 88–95%, специфичность — 95–100% (Howden C.W., Hunt R.H., 1998).

Меченная ^{13}C мочевина дается пациенту в составе пробного завтрака. Уреаза *H. pylori* разлагает мочевину до углекислого газа, сохраняющего меченый углерод. Приращение в выдыхаемом воздухе $^{13}\text{CO}_2$ фиксируется с помощью масс-спектрометра. В норме содержание стабильного изотопа не превышает 1% общего количества CO_2 в выдыхаемом воздухе. При инфицированности *H. pylori* регистрируется 4 ее степени: легкая — менее 3,5%, средняя — 3,5–6,4%, тяжелая — 6,5–9,4% и крайне тяжелая степень, при количестве CO_2 — более 9,5%.

МДТ, основанный на определении ^{13}C мочевины, является лучшим тестом для диагностики инфекции *H. pylori*, он представляет собой быстрый и высокоточный метод (Gisbert J.P., Pajares J.M., 2004).

Данный дыхательный тест с успехом может быть использован для обследования детей, при эпидемиологических исследованиях больших контингентов населения, а также у больных, которым противопоказано проведение эндоскопической процедуры.

Дыхательные тесты не подвержены ошибкам, связанным с особенностями методов, использующих гастробиоптаты, так как дают представление об уреазной активности со всей поверхности слизистой, позволяют косвенно

оценивать степень ее колонизации и являются диагностически значимыми для контроля за эрадикацией *H. pylori*. Подробнее см. раздел 3.2.5.1.

Выявление *H. pylori* в гастробиоптатах можно проводить и иммуногистохимически с использованием моноклональных антител со 100% успехом.

В нашей стране получил распространение аэротест на *H. pylori*, основанный на регистрации аммиака в выдыхаемом воздухе. Аммиак образуется в организме человека в результате жизнедеятельности *H. pylori* и регистрируется с помощью газоанализатора.

Е.А. Корниенко и В.Е. Милейко предложили новый способ диагностики инфекции *H. pylori*, основанный на оценке прироста уровня аммиака в выдыхаемом воздухе до и после приема пациентом карбамида нормального изотопного состава. Модификация аэротеста с использованием индикаторных трубок получила название «Хелик-тест». Содержание аммиака в выдыхаемом воздухе измеряется с помощью прибора — «Хелик» (Корниенко Е.А., Милейко В.Е. и др., 2000; Корниенко Е.А., Дмитриенко М.А., 2003; 2004) или газоанализатором Helico Sense НТП «ТКА» Россия, Санкт-Петербург (Козлов А.В., Евстратова Ю.С. и др., 2006). Чувствительность метода составляет 95%, а специфичность — 96%.

Вместе с тем концентрация аммиака в выдыхаемом воздухе зависит не только от уреазной активности *H. pylori*, индивидуального уровня мочевины в желудке, но и от секреции СК, тонуса нижнего пищеварительного сфинктера, функциональной возможности печени и наличия других уреазопродуцирующих микроорганизмов. Кроме того, недостатком аммиачного дыхательного теста, на наш взгляд, является использование высокой дозы мочевины (500 мг), в 5 раз больше таковой при проведении ^{13}C и ^{14}C дыхательных тестов, что ограничивает его применение у больных с сопутствующими заболеваниями печени, легких, сердечно-сосудистой системы.

Иммунологические методы. Известно, что через 3–4 нед после инфицирования *H. pylori* наблюдается специфический гуморальный иммунный ответ против его антигенов. Образующиеся антитела могут быть определены в сыворотке крови больного различными серологическими методами (реакции агглютинации, непрямой гемагглютинации, преципитации и др.). Самым распространенным методом является ИФА. Данный метод косвенный и неинвазивный. Чувствительность указанного метода находится в пределах 93–100%, а специфичность составляет 93–95%. Этим тестом выявляют антитела классов IgM, IgG, IgA, чаще IgG, в сыворотке крови ко многим антигенам *H. pylori*. Также этим методом можно определять секреторные IgA и IgM в слюне и содержимом желудка.

С помощью ИФА можно косвенно оценить патогенность штаммов *H. pylori* (в частности, определить CagA-статус) и осуществлять многие годы наблюдение за больными после курса лечения. Необходимо помнить, что в ранние сроки инфицирования (в течение первого месяца) результат ИФА отрицателен. Кроме того, тест остается положительным еще как минимум 4–6 нед после успешной эрадикации *H. pylori*, а оценку динамики уровня антител необходимо проводить не ранее 6 мес после лечения.

Важным недостатком непрямого метода ИФА является возможность ошибочных результатов вследствие перекрестных реакций с антигенами кампилобактеров других видов.

Серологические методы — третьи по частоте использования среди неинвазивных диагностических тестов на *H. pylori*. Учитывая хронический характер инфекции, следует определять только IgG; предпочтительным методом является ИФА.

В коммерческих тестах используются различные антигены. Считается, что более специфичными являются антигены с высокой и низкой молекулярной массой. Точность различных коммерческих тестов сравнивалась при помощи специальных образцов сыворотки (Feldman R.A., Deeks J.J., Evans S.J., 1995; Fauchere R.A. et al., 2011), была выявлена значительная вариабельность результатов. Однако для некоторых наборов реагентов точность превышает 90%; следует использовать только такие валидированные коммерческие тесты.

Как было установлено на проведенных ранее конференциях в Маастрихте, серологические тесты — единственные тесты, на которые не оказывают влияния локальные изменения на слизистой оболочке желудка, приводящие к низкому содержанию микроорганизмов и ложноотрицательным результатам других тестов. Это связано с тем, что уровень антител к *H. pylori*, и в особенности к наиболее специфическому антигену CagA, остается повышенным, несмотря на временное уменьшение бактериальной нагрузки, а также в течение длительного времени после исчезновения *H. pylori* из желудка (Ekstrom A.M., Held M., Hansson L.E. et al., 2001). Снижение бактериальной нагрузки *H. pylori* связано с использованием противомикробных, антисекреторных препаратов¹, язвенным кровотечением². Бактериальная нагрузка может быть снижена при предраковых состояниях и злокачественных заболеваниях, включая распространенную кишечную метаплазию или MALT-лимфому (Kokkola A., Rautelin H., Puolakkainen P. et al., 1998; Lehours P. et al., 2003). Во всех перечисленных случаях серологический тест является тестом выбора.

В 2000 г. была разработана тест-система для определения концентрации антигена *H. pylori* в кале с помощью количественного ИФА. Исследование кала на наличие антигенов обосновано и допустимо. Чувствительность данного метода составляет 94%, специфичность — 92% (Vaira D., Malfertheiner P., Megraud F. et al., 1999). В последние годы была разработана новая методика исследования антигенов кала, в которой вместо поликлональных антител используются моноклональные. Это привело к разработке реагентов стабильно высокого качества. Существует два варианта данного теста:

- лабораторное исследование (ИФА);
- быстрое тестирование во время амбулаторного приема, с использованием иммунохроматографического метода.

¹ У пациентов, принимающих ИПП, по возможности необходимо отменить препарат за 2 нед до проведения культурального исследования, гистологического анализа, быстрого уреазного теста, МДТ или анализа кала. Если отмена ИПП невозможна, предпочтительно проведение валидированного серологического теста с IgG (Маастрихт-4).

² Кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта не влияют на серологические тесты. Поэтому в данной клинической ситуации на проведенных ранее в Маастрихте согласительных конференциях было рекомендовано использовать именно серологические методы (Маастрихт-4).

Метаанализ 22 исследований с участием 2499 пациентов показал, что лабораторное исследование антигенов кала с применением моноклональных антител является высокоточным методом как для первичной диагностики *H. pylori*, так и для контроля результата лечения (Gisbert J.P., de la M. F., Abaira V., 2006). Полученные данные были подтверждены в дальнейших исследованиях (Deguchi R. et al., 2009; Shimoyama T. et al., 2009). Напротив, быстрый «амбулаторный» тест имеет ограниченную точность (Schwarzer A. et al., 2007; Calvet X., Lario S. et al., 2010).

Таким образом, согласно данным Маастрихтского соглашения-4, исследование антигенов кала может использоваться в виде ИФА с применением моноклональных антител (Malfertheiner P., Megraud F. et al., 2012).

Молекулярные методы. Метод полимеразной цепной реакции (ПЦР), предложенный в 1983 г., за открытие которого в 1993 г. американцу Кэри Муллису была присуждена Нобелевская премия по химии, в настоящее время активно внедряется в практику, в частности для верификации инфицирования *H. pylori*. Чувствительность и специфичность ПЦР на уровне 95–100%. Метод идентификации *H. pylori* с помощью ПЦР основан на выявлении фрагмента того или иного гена микроорганизма (*cagA*, *ureC*, *vacA* и др.). Уникальность данного молекулярно-генетического метода диагностики не только в высокой специфичности, но и в том, что материалом для него является любой биологический материал (биоптаты СОЖ и ДПК, желудочный сок, смывы из полости рта, зубной налет, копрофильтраты и т. п.). Высокая чувствительность метода ПЦР сопряжена с возможностью получения ложноположительных результатов при экзогенной контаминации образцов. ПЦР позволяет выявлять, дифференцировать штаммы бактерий между собой по различным признакам, в том числе по факторам патогенности, определять резистентность к антибиотикам (в том числе к кларитромицину).

Штаммы *H. pylori* различаются между собой по резистентности к лекарственным препаратам, адгезивной специфичности, продукции цитотоксина и протеина CagA, а также по нуклеотидной последовательности генов (или их фрагментов), кодирующих определенные белки *H. pylori*. Наиболее полиморфными являются *flaA*, *flaB*, *hsaA* и *ureA*, *B*, *C*, *D* гены (Forbes K.J., Fang Z., Pennington T.H., 1995). Генетическое типирование штаммов НР может дать ценную информацию для эпидемиологических и клинических исследований. С этой целью в последние годы используется высокочувствительный и специфичный метод «отпечатков пальцев» (Ulf T., 1997). С помощью данного метода можно решать целый ряд чрезвычайно важных научно-практических задач: выделять и типировать штаммы *H. pylori*; определять наличие нескольких штаммов *H. pylori* в культуре или биоптате одного больного; дифференцировать случаи рецидива инфекции после проведения ЭТ.

К сожалению, практически ни один из диагностических методов в отдельности не способен обеспечить выявление *H. pylori* в 100% случаев. Маастрихтский консенсус-4 определил как наиболее оптимальные для настоящего времени методы диагностики *H. pylori* МДТ и ИФА НР в кале с моноклональными антителами. Безусловно, в настоящее время хорошо известно, что метод ИФА концентрации антигена *H. pylori* в кале является

неинвазивным, высокочувствительным и специфичным, как для первичной диагностики *H. pylori*, так и для определения эрадикации *H. pylori* через 4 нед после антихеликобактерной терапии у больных с ЯБДПК.

При отсутствии возможности применения МДТ или ИФА в кале с моноклональными антителами для диагностики инфекции *H. pylori* у больных с ЯБДПК до лечения возможно применять сочетание гистологического метода и уреазного теста, с помощью которых достаточно информативно можно выявить микроорганизм, а также оценить степень обсемененности и морфологические изменения слизистой оболочки.

Только МДТ или ИФА концентрации антигена H. pylori в кале могут применяться для диагностики H. pylori у больных с ЯБДПК до начала лечения и спустя 4 нед после окончания антихеликобактерной терапии как монометоды, все остальные — только в комбинации (два или более одновременно).

Продолжает обсуждаться вопрос о времени проведения контроля эрадикации. Обострения, которые наблюдаются через 6 мес или через год после эрадикации *H. pylori*, чаще всего связаны с рецидивом того же инфекционного процесса (недолеченность), а не с истинной реинфекцией. Поэтому рекомендуемый период ожидания контроля эрадикации в 4 нед продолжает обсуждаться, и высказываются предположения о необходимости увеличить его до 6 или 8 нед. Однако последние данные не позволяют подтвердить обоснованность пролонгации периода ожидания.

3.2.5.1. Результаты открытого мультицентрового исследования эффективности дыхательных тестов в диагностике *H. pylori*¹

¹³⁻¹⁴C-дыхательные тесты являются передовыми неинвазивными медицинскими технологиями, позволяющими с высокой точностью выявлять патологические изменения органов и тканей живого организма (Зякун А. М., Цодиков Г. В. и др., 2004; Pontoflickova D., Scott D. R., Sachs G. et al., 2003; Рапопорт С. И., Шубина Н. А. и др., 2007). Из-за относительной простоты проведения дыхательных тестов у пациентов и врачей они нашли широкое применение в клинической и амбулаторной практике, терапии, хирургии, гастроэнтерологии, эндокринологии, онкологии и при диагностике инфекционных заболеваний. Карбамидный ¹³C дыхательный тест на инфицированность *H. pylori* в настоящее время является наиболее предпочтительным исследованием, рекомендованным последними международными консенсусами по хеликобактериозу (Ивашкин В. Т., Прохорова А. М. и др., 2006; Цодиков Г. В., Зякун А. М., Исаков В. А. и др., 2006). Страны Европы и Северной Америки придерживаются Маастрихтских соглашений (1996–2010), предписывающих для экспресс-тестирования хеликобактера приоритетное использование неинвазивной методики уреазного дыхательного теста (УДТ) с ¹³C-мочевинной (¹³C-УДТ), который используется в диагностике при массовых обследованиях

¹ Раздел написан с использованием материалов, любезно предоставленных профессором, д-ром мед. наук, зав. кафедрой терапии ГБОУ ДПО КГМА Минздрава России Р. Г. Сайфутдиновым и канд. мед. наук, врачом высшей категории, заведующим эндоскопическим отделением ЦКБ ОАО РЖД № 6 В. Б. Гречушниковым.

населения (Шептулин А.А., Киприанис В.А., 2006; Malferttheiner P., Megraud F, et al., 2005).

В 1995–1997 гг. учеными из Санкт-Петербурга была разработана методика диагностики *H. pylori*, основанная на кинетической оценке аммиака в воздухе полости рта после приема пациентом 500 мг мочевины обычного изотопного состава (Козлов А.В., Евстратова Ю.С. и др., 2006; Корниенко Е.А., Дмитриенко М.А. и др., 2003; Корниенко Е.А., Паролова Н.И., 2008). Разработчики и авторы метода диагностики *H. pylori* по регистрации аммиака в выдыхаемом воздухе в своих работах указывают на высокую чувствительность (95%) и специфичность (92%) используемой методики. Из приведенных цифр следует, что по сравнению с зарубежными углеродными тестами тест, регистрирующий аммиак в выдыхаемом воздухе, обладает столь же высокой чувствительностью, требует значительно меньшего времени исследования (20 мин), имеет несравнимо меньшую стоимость, не нуждается в приеме изотопов и позволяет получить результат непосредственно в ходе исследования. При этом тест может быть использован как для первичной диагностики *H. pylori*, так и для динамического наблюдения за больным и оценки эффективности терапии.

Целью исследования явилось проведение сравнительной оценки неинвазивных методов выявления в желудке наличия микроорганизма *H. pylori* для формирования объективной оценки информативности и методических особенностей выполнения использующихся в настоящее время в диагностике *H. pylori* основных дыхательных тестов — ^{13}C -уреазного дыхательного теста, ^{14}C -уреазного дыхательного теста и дыхательных NH_3 -методик: «Хелик-тест» в трех модификациях с индикаторными трубками», приборами «Хелик-аппарат» и Helico Sense.

Средний возраст обследованных составлял $48,23 \pm 4,1$ года. Мужчин 47 (44,3%), женщин 59 (55,6%).

У 16 обследованных проведены сравнительные исследования определения *H. pylori* с использованием ^{13}C -УДТ и NH_3 -УДТ с последующим гистологическим методом определения микроорганизма. У 10 обследованных были проведены сравнительные исследования по одновременному определению *H. pylori* тремя дыхательными тестами — аммиачным уреазным тестом и двумя изотопными уреазными тестами — ^{13}C -УДТ и ^{14}C -УДТ. Для проведения ^{14}C -УДТ использовали препарат ^{14}C -Уреакапс. Радиоизотопный анализ полученных проб проводили на жидкостном сцинтилляционном счетчике. Результаты, полученные при проведении дыхательных тестов, сопоставлялись между собой и с результатами гистологических и цитологических методов обнаружения *H. pylori* и заключениями ЭГДС.

Результаты: из 14 обследованных в исследовательском центре г. Казани у 8 больных было выявлено совпадение в диагнозе по всем трем методам, у 4 больных были ложноположительные результаты, у 2 больных — ложноотрицательные. Таким образом, по нашим данным, чувствительность NH_3 -методики с использованием аппарата HelicoSense составила 66,7%, специфичность — 50,0%, что существенно ниже по сравнению с заявленными разработчиками данными.

Анализ чувствительности и специфичности методов диагностики хеликобактерной инфекции показал следующие результаты: ^{13}C -УДТ чувствительность — 84%, специфичность — 83%. ^{14}C -УДТ чувствительность — 88,6%, специфичность — 87,3%. Helico Sense (Санкт-Петербург НТП «ТКА»): чувствительность — 54%, специфичность — 72,7%. Хелик тест ^{12}C (АМА): чувствительность — 78%, специфичность — 62%. Хелик-тест (индикаторные трубки): чувствительность — 84%, специфичность — 33,3%.

Таким образом, среди уреазных дыхательных тестов наиболее информативными являются ^{13}C ^{14}C -уреазные дыхательные тесты, которые по своей высокой специфичности, чувствительности и точности не уступают гистологическому методу определения *H. pylori* в желудке. При этом диагностические свойства ^{14}C -УДТ достаточно высоки и близки к результатам ^{13}C -УДТ и гистологического метода, однако проведение этой методики в России требует соблюдения условий по транспортировке, хранению, работе и утилизации радиоактивных препаратов и отрицательно воспринимался пациентами.

Результаты сравнительных исследований NH_3 -уреазных тестов показали, что для определения *H. pylori* в желудке в модификации «Хелик-тест» («Индикаторные трубки»), «Хелиак-аппарат» (АМА), Helico Sense (НТП «ТКА») обладают меньшей чувствительностью, чем ^{13}C и ^{14}C УДТ. Результаты, полученные нами по использованию дыхательного аммиачного теста, подтверждают исследования других авторов (Суханов А. В., Пикерский И. Э. и др., 2006; Пахомова И. Г., Успенский Ю. П., Ткаченко Е. И., 2008; Щербаков И. Т., Леонтьева Н. И. и др., 2008; Агеева Е. А., Харитонов Т. И., 2010). При этом низкая специфичность данных методов и, как следствие, высокая частота ложноположительных результатов не допускают их использование для первичной диагностики инфекции и контроля эффективности эрадикации *H. pylori* как единственных тестов, только в комбинации.

Таким образом, ^{13}C и ^{14}C дыхательные тесты являются наиболее информативными в диагностике инфекции *H. pylori*, что полностью подтверждает рекомендации международных консенсусов по приоритетному использованию данных методов для первичной диагностики хеликобактериоза и эрадикации *H. pylori*, в том числе в монорежиме.

3.2.6. Рентгенологическая диагностика

Рентгенологическая диагностика заболеваний желудка, несмотря на широкое внедрение и повсеместное использование современных методов эндоскопии, сохраняет за собой одно из важных мест в наборе диагностических процедур сегодняшней гастроэнтерологии. Основной причиной, по которой рентгенодиагностика сохраняет свою актуальность среди современных гастроэнтерологических исследований, является тот факт, что заболевания органов пищеварения сопровождаются, кроме органических признаков патологии, успешно выявляемых эндоскопически, большим набором функциональных нарушений (нарушения эвакуации, рефлюкс, стаз, спастические состояния и др.), которые могут быть выявлены, только или преимущественно, с помощью рентгенодиагностики. Да и органические процессы, чтобы быть обнару-

женными с помощью эндоскопии, должны, так или иначе, влиять на состояние просвета органа или состояние его слизистой оболочки. Перипроцессы, взаимодействие с соседними органами, признаки некоторых осложнений (прикрытая перфорация, пенетрация язвы, свищевые ходы, прорастание опухоли в соседние органы и ткани) также преимущественно выявляются в первую очередь с помощью рентгенологического исследования. Исследованием выбора является рентгенологический метод, когда у больного подозреваются стенотический процесс, аномалии развития, дивертикулы желудка и ДПК. Кроме того, рентгеновский метод незаменим при наличии противопоказаний к эндоскопии.

Рентгенологическое исследование сегодняшнего дня вооружено самой совершенной техникой, компьютеризировано и видеооснащено.

Однако следует иметь в виду, что возможности данного метода не безграничны и имеют соответствующую разрешающую способность. Как правило, рентгенологически трудно диагностируются слабо выраженные воспалительные процессы, неглубокие язвы и эрозии, когда прямые и функциональные признаки нечетко выражены. Тяжело обнаружить язвенный дефект и среди выраженных рубцовых изменений органа. Следует помнить, что при значительно нарушенной моторной функции желудка и ДПК бария сульфат может усугубить явления непроходимости, а в редких случаях даже вызвать обструкцию кишки (Шварц С. и др., 1999).

В начале рентгенологического исследования желудка проводится обзорная рентгеноскопия грудной и брюшной полости, определяющая состояние желудка в целом, его формы, расположение его отделов, газового пузыря, изучается рельеф слизистой оболочки кардии, тела желудка, антрального отдела. Одновременно исследуется положение и смещаемость желудка, состояние его тонуса и моторно-эвакуаторной активности.

Обзорная рентгеноскопия желудка начинается в вертикальном положении больного, а после первого глотка бариевой смеси исследуемого переводят в первое косое положение, в котором изучают состояние пищевода, рельеф СОЖ и луковицы ДПК. Если первый глоток бариевой смеси не дает возможности определить рельеф слизистой оболочки выходного отдела, проводят его исследование с помощью методики двойного контрастирования. При этом больной лежит на спине. Для полноценного исследования контуров желудка, его эластичности и моторной активности необходимо проводить процедуру в разных положениях пациента.

Следует помнить, что в прямом вертикальном положении более доступны для исследования большая и малая кривизна тела желудка, а в косых и боковых вертикальных положениях — его передняя и задняя стенки. Для изолированного исследования передней и задней стенок органа больного переводят в горизонтальное положение на правом боку.

В положении лежа на животе лучше осматривается большая кривизна желудка. Пилорический отдел органа исследуется с помощью трохоскопа. Во время исследования обычно выполняется серия обзорных и прицельных снимков, которые в дальнейшем дадут возможность внимательно изучить рельеф СОЖ и выявить дефекты заполнения, неровности контура органа.

Обзорные рентгенограммы области газового пузыря обычно проводят до начала контрастирования желудка. Следует помнить, что форма газового пузыря зависит от состояния тонуса желудка. Так, при сохраненном тоне желудка он имеет шаровидную форму, а при гипотонии — форму удлиненной груши. Обычно после первых глотков бариевой взвеси последняя скапливается непосредственно под газовым пузырем, образуя своеобразный «бариевый клин», который при нормальном тоне желудка медленно продвигается к антральному отделу и привратниковому каналу. Продвижение бариевой массы в антральной части желудка происходит в замедленном темпе, а при гипотонии наблюдается быстрое продвижение контрастной массы через антральный отдел, принимающий при этом форму широкой чаши.

При гипертонусе желудок чаще имеет небольшие размеры и напоминает по форме рог, а контрастная масса задерживается в его верхней части и принимает форму укороченного клина или клина с широким основанием. Желудок в форме рога обычно встречается у тучных людей, что обусловлено высоким расположением антрального отдела у этого контингента обследуемых. Если при рентгенологическом исследовании перевести такого человека в первое косое положение, его желудок приобретает форму крючка. При рубцовых процессах выявляется деформация желудка в виде улитки или песочных часов. При выраженной функциональной и органической патологии желудка наблюдается истинная рогообразная форма желудка.

Смещаемость желудка определяется при помощи дыхательных движений, а также при втяжении и расслаблении мышц брюшного пресса. Изучению смещаемости помогает перемена положения тела больного, а также приемы пальпации живота.

При наличии патологических изменений в соседних органах (гепатомегалия, опухоли, кисты поджелудочной железы, почек, желчного пузыря), спаечном процессе часто наблюдается смещение желудка. Смещение также наблюдается при гастроптозе. При этом пилорический отдел желудка смещается к входу в малый таз и ниже. В зависимости от степени нарушения эвакуаторной функции гастроптоз может быть компенсированным, субкомпенсированным и декомпенсированным. Рентгенологическим признаком декомпенсации служит задержка контрастного вещества в желудке более 6 ч от начала исследования.

Определенные трудности представляет исследование каскадного желудка. Данная аномалия обусловлена наличием перегиба органа в поперечном направлении, в результате чего происходит деление желудка на два отдела: верхний — расширенный и нижний — более узкий. Причиной образования каскадной формы желудка могут быть ЯБ, РЖ, аэрофагия, пневмотоз кишечника и т.д. Для полноценного рентгенологического исследования каскадного желудка необходимо попытаться его расправить с помощью определенных манипуляций. Для этого больного укладывают в правое косое или правое боковое положение и просят его произвести наклон вперед. В таком положении обычно происходит расправление перегиба желудка и его задняя стенка становится доступной рентгенологическому исследованию. Иногда расправление задней стенки каскадного желудка наступает после того, как исследуемый сделает несколько наклонов.

Для изучения рельефа СОЖ также могут помочь определенные мероприятия. Так, для лучшего обзора СОЖ следует обмазать внутреннюю поверхность верхнего отдела желудка бариевой взвесью. Для этого, после того как больной выпьет контрастное вещество, его переводят в горизонтальное положение: лежа на спине с приподнятым тазом, на живот, правый и левый бок. При этом достигается смазывание СОЖ рентгеноконтрастным веществом. Обычно сразу после этой манипуляции делают несколько прицельных рентгенограмм.

Помогает изучить рельеф слизистой оболочки также методика «дозированной компрессии», заключающаяся в пальпаторном равномерном распределении рентгеноконтрастного вещества в углублениях между складками СОЖ. В норме при рентгенологическом исследовании определяются 4–7 складок СОЖ толщиной от 5 до 6 мм, располагающихся продольно (преимущественно по малой кривизне желудка). По мере продвижения к большой кривизне и антральному отделу желудка слизистая оболочка приобретает более сложный рельеф, состоящий из складок, идущих в косом и поперечном направлениях. Рельеф нормальной СОЖ отличается изменчивостью.

Для полноценного рентгенологического исследования всех участков желудка также прибегают к растягиванию его верхнего отдела. Для этого существует несколько методов. Простейшим из них является следующий: больной без остановок мелкими глотками выпивает рентгеноконтрастную взвесь, при этом каждый глоток сопровождается заглатыванием воздуха. В ряде случаев приходится дополнительно раздувать верхний отдел желудка специальными газообразующими смесями, состоящими из натрия бикарбоната и слабого раствора уксусной или лимонной кислоты. Подобные «шипучки» лучше готовить на бариевой взвеси. Следует помнить, что применение «шипучек» может сопровождаться перерастяжением верхнего отдела желудка, что затрудняет выявление патологических изменений слизистой оболочки этих участков. Кроме того, для дозированного раздувания газового пузыря можно использовать баллон Ричардсона, присоединенный к дуоденальному зонду, введенному в пищевод.

Проведению дифференциальной диагностики помогает дополнительное рентгенологическое исследование в условиях пневмоперитонеума. Кроме того, в ряде случаев дополнительно прибегают к методике париетографии. В ее основе лежит контрастирование стенок желудка слоями газа, введенного в брюшную полость и в просвет желудка (сочетание пневмоперитонеума с раздуванием полости желудка 300–400 мл воздуха).

После обзорных рентгенограмм, сделанных в различных положениях больного, приступают к томографии, позволяющей установить диагноз доброкачественной или злокачественной опухоли желудка и точно определить границы пораженных отделов.

Изучение моторно-эвакуаторной функции желудка. По характеру перистальтических сокращений желудка можно судить об эластичности его стенок. При злокачественных опухолях отмечается ослабевание перистальтических волн в патологически измененных отделах желудка. О характере перистальтических волн судят по их глубине и частоте. Глубина перистальтических волн

может быть поверхностной, средней, глубокой и сегментирующей; частота — спокойной, вялой или живой. В разных положениях больного, в определенных отделах органа, определяются волны перистальтики. Так, в вертикальном положении больного становятся заметными перистальтические волны со средней части тела желудка. При горизонтальном положении — в его проксимальных отделах. Наличие или отсутствие желудочной перистальтики позволяет определить метод полиграфии, при котором на одну и ту же рентгеновскую пластинку делают несколько снимков при задержанном дыхании больного, а также методы рентгенокинематографии и исследования с электронно-оптическим усилителем. Последний позволяет определить даже небольшие дефекты и деформации СОЖ.

Применение рентгеноскопии с электронно-оптическим усилителем и рентгенокинематография дают возможность выявить органические поражения желудка, а также установить функциональные нарушения его моторики.

Функциональные нарушения тонуса желудка и его моторной функции затрудняют выявление его органических поражений. Поэтому при наличии у больного гипотонуса и гипертонуса желудочных мышц, вялой перистальтики и других функциональных нарушений тонуса и моторики желудка проводят рентгенологическое исследование с использованием фармакологических препаратов, стимулирующих либо угнетающих те или иные функции данного органа.

Для проведения фармакорентгенологического исследования желудка применяют нейротропные вещества, стимулирующие или тормозящие моторную функцию желудка (ганглиоблокаторы), а также парасимпатомиметические средства и холинолитики (понижают тонус желудка и уменьшают секрецию желудочных желез).

При проведении фармакорентгенологического исследования больному после окончания обычного рентгенологического обследования, в процессе которого возникли определенные трудности, дают по показаниям тот или иной фармакологический препарат и еще одну порцию рентгеноконтрастного вещества. Далее проводят повторное рентгенологическое исследование.

Для исследования эвакуаторной функции желудка определяют время его опорожнения от бариевой взвеси, которое в норме составляет от 1,5 до 2 ч. Одновременно при наблюдении за опорожнением желудка от рентгеноконтрастного вещества изучают и функцию привратника. У здоровых людей его открытие происходит в течение первых 5 мин.

Общая рентгенологическая симптоматика поражений желудка, как и при всяком заболевании других отделов ЖКТ, складывается из симптомов изменений со стороны просвета заполненных контрастным веществом органов (изменения формы, величины, сужения или расширения просвета, состояние контуров). Кроме того, важным является изучение топографии и динамических расстройств органа.

Одним из главных признаков отсутствия органических изменений, связанных с язвенным, опухолевым поражением, реже с воспалительными процессами, является сохранение четкости контуров желудка и ДПК. Нечеткость контуров обусловлена инфильтрацией стенки органа. Расширения или сужения органа могут быть равномерными и неравномерными, распространенными

и органическими, что, в свою очередь, влияет на форму и величину кишки. Сужение просвета может быть органического и функционального (спазм) характера. Органическое сужение просвета органа может быть вызвано резкой гиперплазией слизистой при воспалительных или опухолевых изменениях либо отеке ее. Такие явления, суживающие просвет, дают рентгенологические симптомы, называемые «минус тень» или «плюс ткань», а в целом квалифицируются как «дефект наполнения», чаще свойственный опухолевым процессам.

Сужение просвета органа может быть и внекишечного происхождения, при увеличении окружающих желудок органов (печень, поджелудочная железа, лимфатические узлы). Кроме того, рубцовые процессы в области привратника желудка могут также вызвать деформацию и сужение просвета ДПК. Сужение просвета, связанное со спазмом гладкой мускулатуры органа, может быть выявлено по следующим признакам:

- непостоянство сужения;
- исчезновение после назначения спазмолитиков;
- отсутствие выше места сужения стойкой дилатации органа.

Расширение просвета может наблюдаться в результате снижения тонуса органа, вызванного как функциональными, так и органическими процессами. В первом случае снижение тонуса, как правило, является следствием нарушения нервно-эндокринной регуляции моторной активности органа. Во втором — ослаблением мускулатуры, возникшим в результате стойких нарушений проходимости кишки (органические сужения). Данная деформация органа носит название *супрастенотического* расширения. Примечательно, что рубцовые сужения, как правило, вызывают большие супрастенотические расширения, чем опухолевые процессы. Расширения могут быть общими (целого органа) и местными (при дивертикулах, выше места сужения). Кроме того рентгенологически и язвенная «ниша», по сути, представляет также частный вид местного расширения. Из изложенного понятно, что при патологии вышеперечисленные симптомы чаще всего присутствуют одновременно и иногда в множественном виде (каскад расширений и сужений).

Функциональные нарушения, кроме стойких спастических состояний, могут вызывать и другие рентгенологически выявляемые симптомы. Это в первую очередь нарушения тонуса, перистальтики и эвакуации содержимого. *Тонус* рентгенологически характеризуется реакцией стенок, их расправлением под влиянием давления поступающей в просвет кишки контрастной массы. При нормальном тонусе контрастная масса равномерно растягивает желудок и двенадцатиперстную кишку до приобретения соответствующей анатомической формы. *Гипертония* кишки характеризуется резко повышенным сопротивлением стенок ДПК, приводящим к их медленному расправлению. При этом просвет органа представляется как бы равномерно суженным. *Гипотония*, сопровождающая понижение сопротивляемости стенок желудка и кишки, дает картину быстрого заполнения просвета органа, а общий просвет представляется расширенным. Рентгенологически отчетливо прослеживается и перистальтическая деятельность желудка и ДПК, которая представляется в виде равномерных, ритмически возникающих волн различной амплитуды. Отсутствие перистальтики как местного, на ограниченном участке органа, так

и распространенного характера всегда является признаком органического поражения органа, чаще опухолевой природы.

На рис. 3.8 представлена рентгенологическая картина желудка здорового человека.

Большая информация может быть получена при использовании методики двойного контрастирования, являющегося либо этапом диагностики, или самостоятельным видом исследования (Levine M.S., Rubesin S.E. et al., 1988). Особенность методики двойного контрастирования заключается в том, что с помощью бариевой взвеси и расширения полого органа (желудок, кишечник) достигается распределение контраста тонким слоем по стенке исследуемого органа. Нередко данную методику комбинируют с применением фармакологических препаратов, вызывающих гипотонию желудка (глюкагон). Данная методика позволяет выявлять незначительные по размеру патологические процессы — язвы, эрозии, дивертикулы, опухолевые новообразования. Причем последние на ранних стадиях развития.

Частные вопросы рентгенологического исследования желудка при патологических состояниях будут изложены в соответствующих разделах.

3.2.6.1. Компьютерная и магнитно-резонансная томография желудка

С конца 70-х годов прошлого века в арсенале диагностических методов исследования, используемых в гастроэнтерологической практике, появились такие методы диагностики органической патологии, как *компьютерная томография (КТ)* (рис. 3.9) и *магнитно-резонансная томография (МРТ)* (рис. 3.10). Оба метода относятся к такой отрасли медицины, как диагностическая радиология (лучевая диагностика). Данные методы прижизненной диагностики, особенно используемые сегодня мультисрезовые системы, имеющие шаг сканирования меньше миллиметра и высокую скорость ротации (0,33 с), приближают получаемые с их помощью результаты исследований к морфологической оценке макроструктуры органов в норме и патологии, а также позволяют определить их тонкие топографические взаимоотношения с соседними органами (Lee D.H., 1998; Flohr T. et al., 2004).

Компьютерная томография основана на применении узконаправленного (коллимированного) рентгеновского излучения, позволяющего путем последовательных поперечных «срезов» исследовать структуру внутренних органов



Рис. 3.8. Рентгенологическая картина желудка здорового человека при тугом наполнении бариевой взвесью

тела человека (грудной и брюшной полостей в частности). Получение изображения органов основано на применении высокочувствительных датчиков, фиксирующих информацию, основанную на разной плотности тканей органов, полостей и других структур организма. Информация обрабатывается с помощью компьютера и выдается в виде изображения срезов органов на мониторе или пленочных носителях.

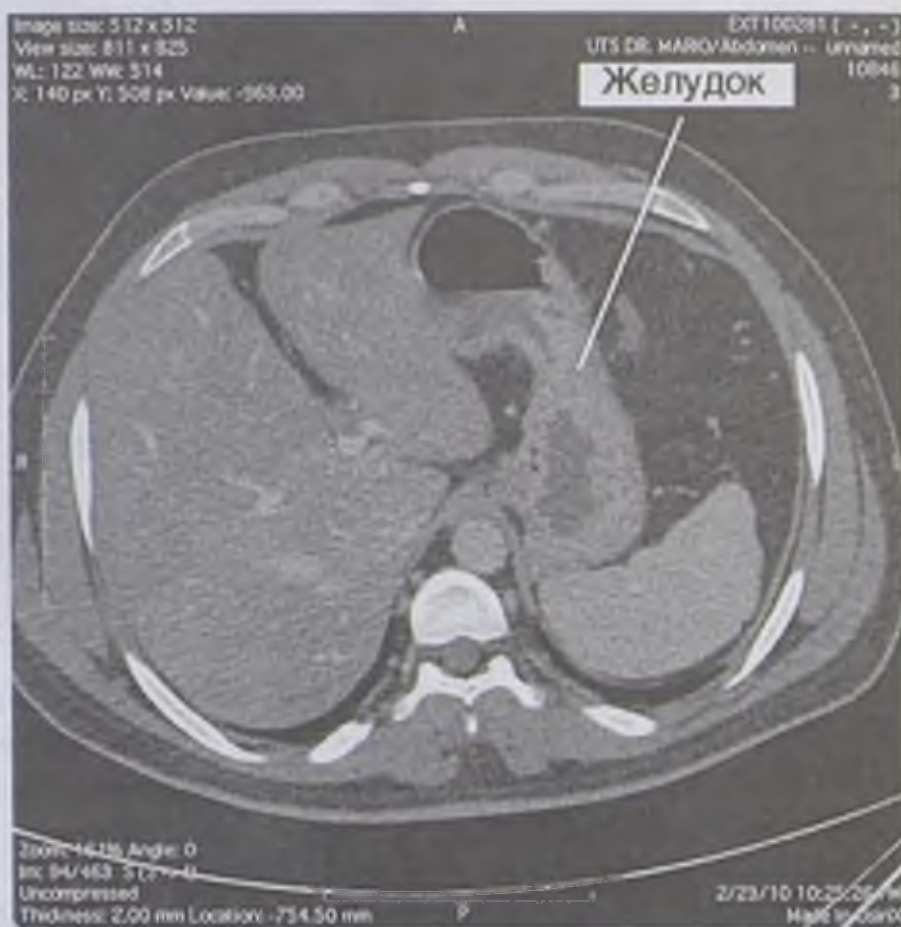


Рис. 3.9. Картина компьютерной томографии брюшной полости (желудок)

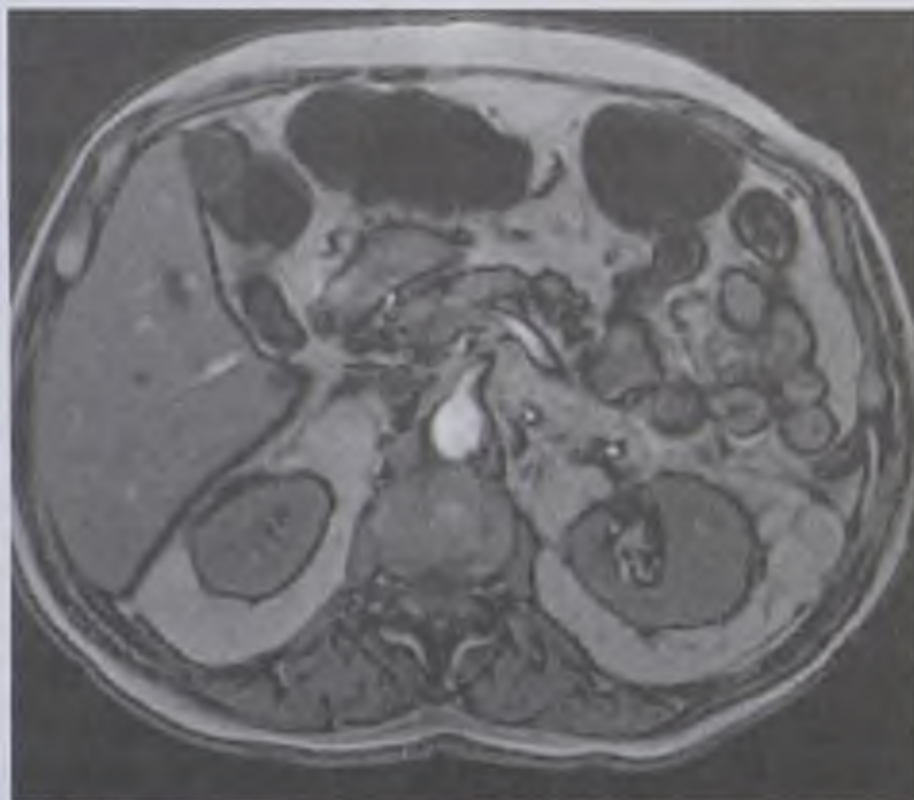


Рис. 3.10. Картина магнитно-резонансной томографии брюшной полости

После появления спиральной КТ в 1989 г. метод стал объемным. При спиральной компьютерной томографии постоянно включенная рентгеновская трубка вращается вокруг спиральной КТ непрерывно движущегося стола. Соответственно этому существенно возросло пространственное и временное разрешение метода. Следующим шагом (1999 г.) стало появление мультиспиральной КТ. Системы мультиспиральной КТ первого поколения могли выполнять одновременно 4 среза толщиной от 0,5 мм за один оборот трубки (длительность его удалось сократить до 0,5 с). В настоящее время используются приборы с 16–64 рядами детекторов, у которых время оборота трубки составляет всего 320–350 мс, толщина среза — 0,5 с, а в 2008 г. появились приборы с 256 и 320 рядами детекторов. В настоящее время все новые системы КТ являются мультidetекторными. Благодаря техническому прогрессу, КТ стала применяться в областях, ранее недоступных для нее, метод стал использоваться для визуализации полых органов. Были созданы методики КТ-колонографии и гастрографии.

Большую роль КТ играет при диагностике опухолевой патологии брюшной полости, желудка. Однако место КТ в диагностике РЖ неоднозначно. Использование данного метода позволяет в 91% случаев определить операбельность, а в 90% — невозможность выполнения радикальной операции. В ряде случаев результаты, полученные во время КТ, вызванные доброкачественными или воспалительными изменениями, не всегда четко дифференцируют слои желудка и смежные ткани. В целом чувствительность метода к выявлению изменений в стенке желудка 100%, а специфичность в отношении онкологического процесса только 50% (Pickhardt P.J., Asher D.V., 2003; Insko E.K. et al., 2003). Улучшает диагностическую точность применение внутривенного или двойного контрастирования (Lee D.H., 1998), позволяющее лучше изучить особенности рельефа стенки желудка (Winter T.C. et al., 1996; Horton K.M. et al., 1998; Hori S. et al., 1992; Gossios K.J. et al., 1991). Но тем не менее в случае с онкологическим процессом окончательное решение об операбельности принимается только после лапаротомии.

Особенно ценен данный метод в тех случаях, когда имеются внепросветные патологические процессы, приводящие к смещению желудка, ДПК, когда неясно, откуда идет распространение процесса или как глубоко оно распространилось на окружающие органы или в забрюшинное пространство (опухолевая инфильтрация, пенетрация язвы и пр.). С помощью КТ легко диагностируются инфильтраты, кистозные полости, абсцессы разной локализации.

Особенно информативной КТ брюшной полости является в тех случаях, когда необходима диагностика интрамуральных патологических процессов, в первую очередь опухолевой природы, забрюшинного пространства, брюшной полости и соседних органов. При наличии эксцентричных неравномерных утолщений следует в первую очередь исключать опухолевую патологию желудка и кишечника, особенно при сопутствующем увеличении лимфатических узлов. В последнем случае наиболее вероятным может считаться диагноз лимфомы. Наличие же метастазов в печени больше характерно для аденокарциномы желудка. Опухоли доброкачественного характера (нейрофибромы, лейомиомы, липомы) довольно тяжело дифференцировать от злокачествен-

ных новообразований, за исключением липом, отличающихся низкой рентгеноплотностью. КТ является методом выбора и при диагностике дивертикулов желудка.

Карцинома желудка на КТ проявляется как утолщенная область желудочной стенки или полиповидное образование, как с изъязвлением, так и без. Отмечено, что диагностирование полиповидных форм значительно легче, чем интерстициальных, диффузных (Balthazar E.J. et al., 1995). Обычно КТ-исследование назначается как дополнительный метод, подтверждающий опухолевый процесс после эндоскопии желудка, на которой было обнаружено наличие подозрительных на онкологию изменений. Прогрессирующая опухоль выявляется на КТ лучше (94%), чем начальные стадии. В данном случае в точности определения распространенности инвазии в толщу стенки желудка на ранних этапах метод традиционной КТ соперничает с эндоскопической ультразвуковой сонографией (ЭУЗИ), скорее проигрывая последней (Bhandari S. et al., 2004), но диагностическая ситуация намного улучшилась после внедрения в практику мультисекционных аппаратов (Kumano S. et al., 2005), виртуальной эндоскопии, позволяющих проводить диагностику ранних степеней инвазии или ее отсутствия чувствительнее, чем ЭУЗИ (Carrascosa P. et al., 2006; Ezzeddine D. et al., 2006). Тем не менее чувствительность современных методик для T-типирования распространенности опухолей желудка ранних стадий на уровне 66% (Fukuya T. et al., 1997), против 95% при значительных размерах новообразований, а при поражении лимфоузлов — 71% (Hundt W. et al., 1999).

Лимфомы желудка, как правило, вызывают большее утолщение стенки органа, желудочных складок и межскладочного пространства, чем аденокарциномы, а внутривенное контрастирование выявляет большую гомогенность лимфом, чем аденокарцином (Buy J.N., Moss A.A. 1982; Megibow A.J. et al., 1983; Doyle T.C., Dixon A.K., 1994).

Стромальные опухоли желудка встречаются намного реже аденокарциномы (1–3% всех злокачественных опухолей желудка) (Miettinen M. et al., 1999), и метод мультисекционной КТ является методом выбора для диагностики данного вида опухолевого процесса (Horton K.M. et al., 2004), позволяющим выявлять опухоли в пределах 1 см (Nishida T. et al., 2003).

Для выявления язвенного дефекта или прочих изменений слизистой оболочки неопухолевой природы (ЯБ, ХГ) метод КТ имеет малую чувствительность, в ряде случаев позволяя оценить перифокальное воспаление, величину воспалительного отека (Fishman E.K. et al., 1996; Pun E., Firkin A., 2004).

Магнитно-резонансная томография основана на магнитных свойствах некоторых ядер химических веществ, которые, находясь в магнитном поле, выстраиваются параллельно последнему и поглощают энергию. Возвращение в первоначальное состояние сопровождается, напротив, выделением энергии. Регистрация этих колебаний энергии в определенных диапазонах частот и составляет основу данного метода. МРТ обладает высокой разрешающей способностью, которая позволяет дифференцировать ткани без применения контрастных веществ. Сфера применения МРТ и КТ, показания к назначению сходные. МРТ, в силу большей разрешающей способности, позволяет

обнаружить опухоли желудка и кишечника, определить их размеры, распространенность и метастатический процесс в регионарные лимфатические узлы, а также отдаленные метастазы. Особо ценен метод для диагностики прорастания опухолей желудка в смежные органы.

В целом же МРТ реже используется в исследованиях органов брюшной полости, чем ультразвуковое исследование (УЗИ) и мультиспиральная КТ. — в первую очередь по экономическим соображениям. Тем не менее при правильно выбранных показаниях она дает важную диагностическую информацию. Одной из важнейших областей применения МРТ являются исследования печени.

3.2.7. Эндоскопическая диагностика

Наиболее распространенным диагностическим методом, методом выбора, лежащим в основе диагностики практически всех заболеваний гастродуоденальной зоны, является в настоящее время эндоскопический метод. Отцом эндоскопии по праву считается Рудольф Шиндлер, предложивший полутвердый гастроскоп для исследования желудка (Schafer P. K., Sauerbruch T., 2004). Определяющим фактором для развития метода стало изобретение в 1957 г. Бэзиллом Гиршовицем и коллегами (Мичиганский университет) гибкого волоконно-оптического фиброгастроскопа и новой технологии исследования органов ЖКТ, в первую очередь желудка. Отдельно следует выделить новейший этап развития эндоскопии — видеоэндоскопию с черно-белым, а затем цветным изображением на мониторе, берущий свое начало с середины 80-х годов прошлого века и в настоящее время использующийся практически повсеместно как универсальный метод (Vakil N., Bourgeois K., 1995).

Современные приборы высокого разрешения, оснащенные зум-оптикой, аппараты для конфокальной сканирующей лазерной эндомикроскопии, узкоспектральная видеоэндоскопия обеспечивают высокое разрешение, выявление морфологических изменений без биопсии, позволяющее диагностику микроскопического порядка (**гистология *in vivo***).

С помощью современной видеоэндоскопической техники, включая компьютерную обработку материалов исследования, сегодня возможно визуально, в том числе и микроскопически, проводить оценку состояния слизистой оболочки пищевода, желудка, ДПК и кишечника, наблюдать за пациентом в динамике, оценивая результаты проведенного лечения (Cafazzo J. A. et al., 2004). Достоинством видеоэндоскопии является то, что весь процесс исследования выводится на экран монитора с одновременной видеозаписью. Особенно следует подчеркнуть возможности современной видеоэндоскопической техники фирмы Pentax, характеризующейся четким, контрастным видеоизображением и наибольшим суммарным углом отклонения дистальной части эндоскопов (330° — вверх/вниз и 220° — вправо/влево), позволяющих быстро проводить прицельную биопсию.

Расширить диагностические возможности эндоскопической процедуры позволяет также хромоэндоскопия с витальными красителями.

Одним из последних достижений в видеоэндоскопической технике стало применение в диагностике состояния желудочно-кишечного тракта *видеоэндоскопической капсулы*. Создание капсульной эндоскопии основано на самых передовых достижениях в оптике и микроэлектронике. Эндоскопическая капсула представляет собой одноразовую эндоскопическую капсулу размером 11×26 мм и массой 4 г. Капсула содержит цветную видеокамеру, 4 источника света, радиопередатчик и источник питания.

Эндоскопически доступно точное определение локализации язвенных дефектов, опухолевого процесса, их распространенности, стадии и формы репарации. Данная процедура позволяет отслеживать эффективность предпринимаемого лечения и пр. Большим преимуществом эндоскопии является возможность исследования таких отделов органов ЖКТ, которые трудно просматриваются рентгенологически (привратниковый канал), или патологических процессов (язвы), которые скрываются в складчатых структурах деформированного желудка и ДПК. Кроме того, облегчается диагностика поверхностных поражений слизистой оболочки с небольшими изменениями рельефа (полные и простые эрозии, небольшие полипы и т.п.). Неоценимо значение эндоскопии и в совершенствовании теоретических представлений о патогенезе заболеваний органов пищеварения, разработке и внедрении новых методов и способов терапии (Никифоров П.А., 2002; 2010).

Широкое распространение получили и ставшие уже рядовыми методами диагностики патологии гастродуоденальной зоны комбинированные методы: эндоскопия, сочетанная с методом ультразвуковой диагностики. Технически эндоскопическое исследование желудка и ДПК проводится с помощью гастро- и дуоденоскопов (гастроинтестинальных фиброскопов). Фиброскопы применяют для осмотра верхнего отдела желудочно-кишечного тракта. Эти эндоскопы различаются в основном по расположению оптики на дистальном конце прибора: торцевое, косое, боковые. Изгиб дистальной части осуществляется в двух плоскостях. Преимущества эндоскопов с торцевой оптикой заключаются в том, что с их помощью можно последовательно осмотреть пищевод, желудок и двенадцатиперстную кишку. В связи с этим они получили название панэндоскопов. Существуют также гастропанэндоскопы, специально предназначенные для лечебных манипуляций.

Показания для эндоскопического исследования:

- лица в возрасте 40 лет и старше, ранее не проходившие данной процедуры;
- имеющие неблагополучный семейный анамнез по раку желудка, пищевода, полипам верхнего отдела ЖКТ (наличие данных заболеваний у ближайших кровных родственников);
- перенесшие язвенную болезнь желудка и ДПК;
- при наличии атрофического или атрофически-гиперпластического гастрита;
- перенесшие операции на желудке и ДПК;
- лица с диагнозом ГЭРБ (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь);
- лица, постоянно принимающие глюкокортикоидные и нестероидные противовоспалительные препараты;
- при выявлении анемии (для исключения возможной ее причины в пищеводе, желудке и ДПК).

Гастроскопия получила название от др.-греч. γαστήρ — «желудок» и σκόπεω — «наблюдаю, смотрю». Другое, более полное название процедуры обследования верхних отделов ЖКТ — ЭГДС.

Осматривая полость желудка, важно фиксировать наличие в ее просвете остатков пищи, желчи или крови. Следует помнить, что жидкость, обнаруженная в области кардии, должна обязательно быть аспирирована, чтобы предотвратить ее дальнейшую возможную регургитацию и аспирацию в ходе процедуры. В ходе исследования делаются заключения о цвете слизистой оболочки, ее структуре, размере складок, их расправляемости подаваемым воздухом. Одновременно фиксируются наличие, расположение, число, размер, глубина дефектов слизистой оболочки, а также случаи деформации органа, в том числе желудочной стенки извне.

Полная экспертиза требует осмотра желудка с помощью ретрофлексии и инсуффляции желудка воздухом. Так осматривается желудочно-пищеводное соединение, кардия, область дна (свода) желудка. Данный метод позволяет выявить наличие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы и другую патологию, включая онкологические и язвенные процессы.

Осматривая желудок, необходимо также оценить его перистальтическую активность, наличие гастроэзофагеального и дуоденогастрального рефлюкса.

В норме при эндоскопическом исследовании слизистая желудка в кардиальной зоне нежно-розового цвета, с невысокими продольными складками, через слизистую оболочку просвечивают мелкие кровеносные сосуды. Слизистая оболочка проксимального отдела и дна желудка розово-желтого цвета, неровная, величина складок в области дна значительно увеличивается. В теле органа хорошо видны крупные, расправляющиеся при раздувании воздухом, продольные желудочные складки, особенно выраженные по большой кривизне желудка. Цвет СОЖ в данном отделе ярко-розовый, бархатистый, менее насыщенный в области складок, сосудистый рисунок не визуализируется и просматривается только в месте истончений и при избыточной инсуффляции воздухом. В области перехода тела в антральный отдел просвет желудка, как правило, сильно суживается. В глубине видна типичная дуга угловой вырезки, которая ограничивает большую и малую кривизну, а также заднюю и переднюю стенки. Как правило, переход тела в антральный отдел характеризуется утратой складчатости, но иногда складки продолжают и в антральный отдел. В антральном отделе, имеющем коническую форму, напоминающую купол, слизистая оболочка представляется более гладкой и блестящей, чем в области тела, и имеет красновато-оранжевый цвет, иногда пятнистая. В антральном отделе, в области привратника, видны препилорические складки, ширина которых достаточно переменчива.

Привратник представляет собой короткую цилиндрическую трубку правильной округлой формы с хорошо контурируемыми циркулярными мышцами, обеспечивающими его периодическое смыкание и раскрытие при прохождении перистальтической волны, начинающейся в фундальном отделе и распространяющейся к привратнику. При неполном раскрытии привратник может принимать форму розетки за счет складчатости.

ДПК представлена нежными, бархатистыми складками слизистой оболочки, расправляющимися при раздувании воздухом. Слизистая луковицы имеет светло-розовый цвет, ячеистый вид и «сочный» характер. В луковице ДПК складки продольные, а в остальных — циркулярные, более выраженные в дистальных отделах. Цвет слизистой оболочки в дистальных отделах с желтоватым оттенком из-за окрашивания желчью. Просвет ДПК в постбульбарных отделах имеет округлую форму, а изгибы кишки четко контурируются.

Область фатерова сосочка также имеет в норме несколько вариантов. Так, если дуоденальный сосочек покрыт эпителием ДПК, то цвет его не отличается от окружающей слизистой ДПК, а его отверстие плохо контурируется. В случае смешанного покрытия сосочка эпителием (частично эпителий ДПК, частично — протоковый эпителий) центральная его часть имеет ярко-розовую окраску и бахромчатый вид.

При дуоденоскопии обращают также внимание на количество содержимого в ДПК и его характер (слизь, желчь, кровь и др.), оценивают состояние слизистой оболочки ДПК (наличие ее отека, гиперемии, эрозий, кровоизлияний в слизистую оболочку, атрофии, гипертрофии и др.). Подробно отмечают все характеристики язвенного дефекта (локализацию, форму, размеры, состояние краев, дна и окружающей слизистой оболочки), опухолевых изменений (размеры, характер роста и др.). Уточняют наличие или отсутствие деформации ДПК, выраженность перистальтики, наличие двигательных нарушений (дуоденогастральный рефлюкс, нарушение эвакуации).

В необходимых случаях (в первую очередь при обнаружении в желудке признаков атрофии, изъязвлений, опухоли, полипов) гастродуоденоскопию дополняют гастробиопсией. Биопсийный контроль характера поражений желудка является достаточно ответственной манипуляцией. Так, до 5–10% всех биопсий при инфильтративно-язвенной форме РЖ дают ложноотрицательный результат, что может привести к выбору неправильной тактики лечения и в итоге отразиться на судьбе больного.

Кроме взятия материала тканей стенки желудка с помощью техники биопсии, эндоскопически возможно и цитологическое исследование, получение материала для которого даже несколько проще, чем с помощью техники биопсии (использование специальных щеточек или аспирационных игл) (Falk G.W., 2003). Цитологически определяется кандидозное поражение, верифицируются опухолевые процессы, в том числе в толще желудочной стенки, содержимое кист и т.п. Цитологическая процедура с помощью игл обычно осуществляется под контролем УЗИ.

Наиболее важное, главное значение эндоскопический метод приобретает в диагностике язвенного и опухолевого поражения желудка и ДПК. С помощью эндоскопической процедуры, занимающей несколько минут, врач получает максимум информации о локализации патологического процесса, размерах, состоянии слизистой оболочки окружающих отделов. Успешно дополняют визуальную оценку слизистой данные микроскопии: выраженность воспаления, характер его, особенности репарации, наличие желудочной метаплазии, обсеменение *H. pylori* и др.

Следует также сказать, что эндоскопия верхних отделов ЖКТ является основным методом выявления желудочного кровотечения, которое диагностируется в 85–95% случаев, т.е. практически всегда, когда становится возможным провести исследование.

Подробно об эндоскопических признаках заболеваний желудка будет описано в разделе частной патологии.

Лапароскопию желудка проводят с целью уточнения глубины поражения опухолью его стенки, в частности выхода на серозную оболочку, выявления распространения ее на соседние органы и обнаружения асцита и париетальной диссеминации. Следует отметить, что при сопоставлении данных лапароскопии о прорастании серозной оболочки органа с данными морфологического исследования резецированного желудка достоверность достигает 95%.

Во время лапароскопии возможно применение ультразвуковой диагностики, что значительно повышает возможности точной диагностики, в частности метастатического поражения печени от 3 мм в диаметре.

Лапароскопия является практически единственным диагностическим методом, позволяющим до операции распознать канцероматоз брюшины и незначительно выраженный выпот в брюшную полость.

Возможности метода ограничены лишь при наличии выраженного спаечного процесса в брюшной полости.

Применение лапароскопии показано во всех случаях РЖ, за исключением ранних стадий и осложненного течения заболевания (стеноз входного и выходного отдела желудка, кровотечение), когда оперативное вмешательство предпринимают по жизненным показаниям независимо от лапароскопических находок.

Эндоскопическая техника постоянно обновляется, внедряются новые высокоточные методики, позволяющие на ранних стадиях диагностировать предопухолевую патологию и неопластические процессы. С конца прошлого столетия оптическая световолоконная эндоскопическая техника начинает уступать место видеоэндоскопам с компьютерным анализом изображения повышенного качества и с высоким разрешением. К современным методам эндоскопической диагностики неоплазии относятся (по В.В. Соколову):

- стандартная фиброэндоскопия или видеоэндоскопия;
- эндоскопия с высоким разрешением;
- хромоэндоскопия (*растворы индиго кармина, метиленового синего и др.*);
- узкоспектральная видеоэндоскопия;
- увеличительная видеоэндоскопия ($\times 80$ – 150);
- эндоцитоскопическая система (super-high-magnification video endoscope) с увеличением $\times 450$ и $\times 1100$;
- ригидная контактная микроэндоскопия (*ларингоскоп, ректоскоп, эзофагоскоп*) с увеличением $\times 120$, $\times 500$ и с использованием метиленового синего;
- инфракрасная (>700 нм) видеоэндоскопия с внутривенным введением индоцианина зеленого;
- оптическая инфракрасная спектроскопия с определением концентрации кислорода в очагах формирующегося раннего скрытого рака слизистой оболочки;

- эндоскопическая оптическая когерентная томография;
- эндоскопическая система на основе лазер-сканирующей конфокальной микроскопии — *метод оптической биопсии или виртуального гистологического исследования*;
- аутофлуоресцентная фиброэндоскопия и видеоэндоскопия;
- флуоресцентная эндоскопия с 5-аминолевулиновой кислотой (*метод фотодинамической диагностики*);
- локальная флуоресцентная спектроскопия.

Стандартная эндоскопия и эндоскопия с высоким разрешением позволяют выявлять очаги малой патологии (до 0,3–1,0 см) слизистой оболочки по особенностям цвета, рельефа слизистой оболочки, наличию выбуханий и эрозий.

Эндоскопия с высоким разрешением часто используется, чтобы обеспечить качественную визуальную диагностику патологических процессов слизистой оболочки пищевода, желудка и ДПК, практически на микроуровне, получить изображения эпителия высокого разрешения. Обычно используется в комплексе с хромоэндоскопией. Большинство современных видеоэндоскопов обеспечивает дополнительное увеличение, масштабирование изображения. Данный метод, в сочетании с методами контрастирования, является методом выбора для верификации атрофических процессов слизистой ДПК, например при целиакии, хроническом дуодените разной этиологии (Sammartota G. et al., 2004). Метод позволяет выявлять участки кишечной метаплазии пищевода и желудка (Toyoda H., Rubio C. et al., 2004), РЖ на ранних стадиях (Dinis-Ribeiro M. et al., 2003).

Хромоэндоскопия с контрастирующими, абсорбирующимися или реактивными красителями позволяет определять наличие и границы метаплазии, дисплазии и неоплазированных участков на самых ранних стадиях развития (Самедов Б.Х. и др., 2006; Блок Б., 2007). Под хромоэндоскопией понимают окрашивание эпителиальных структур во время эндоскопического исследования. Различают абсорбирующие и реактивные красители. Абсорбирующиеся красители захватываются особыми эпителиальными клетками, что позволяет в зависимости от красителя выявлять изменение окрашивания или его отсутствие. Контрастирующие красители выделяют кишечную слизистую и дополняют эндоскопию с увеличением (Sharma P., Weston A.P. et al., 2003). Реактивные вещества позволяют обнаружить определенные варианты секрета, с которым они вступают в химическую реакцию с изменением цвета. К абсорбирующимся красителям относятся: раствор Люголя, метиленовый и толуидиновый синий. Контрастирующие красители — индигокармин, реактивные — конго и фенол красные и другие агенты, например уксусная кислота (Reaud S., Croue A. et al., 2006).

Раствор Люголя представляет собой водный раствор йодида калия, который реагирует с гликогеном нормального плоского эпителия пищевода и придает ему темно-коричнево-желтый цвет. Окрашиваются здоровые клетки плоского эпителия пищевода. Цилиндроклеточный эпителий при аденокарциноме не прокрашивается (Fagundes R.V., Melo C.R. et al., 2005).

Хромогастроскопия с индигокармином и метиленовым синим. Индигокармин применяют для контрастирования рельефа СОЖ, выделения повреждений

ее целостности, нарушений архитектоники. Индигокармин не всасывается, а откладывается в углублениях и складках слизистой как синяя пленка, что создает контрастирование поверхности. Данный вид хромокопии дополняет видеоэндоскопическую технику, а также методики с использованием усиления и высокой разрешающей способности приборов, что позволяет детальнее оценивать рельефность изображения слизистой для выявления ранних форм рака. Метод выбора при аденокарциноме (поиск в группе высокого риска, при V_{12} -дефицитной анемии, тяжелом хроническом атрофическом гастрите, состоянии после резекции желудка).

Метиленовый синий окрашивает участки язвенных дефектов, являясь эффективным методом наблюдения за динамикой их репарации и оценки особенностей данного процесса (образование грануляций, рубцовой ткани, эпителизации). Кроме того, метиленовый синий позволяет верифицировать неполную и полную кишечную метаплазию и неоплазию — хорошо окрашиваются активно абсорбирующие эпителиальные клетки тонкой и толстой кишки. Следует иметь в виду, что окрашивание опухолевой ткани метиленовым синим возможно только в том случае, если краска контактирует с тканью опухоли. Опухолевые клетки внутри активно абсорбирующего эпителия либо не окрашиваются или окрашиваются недостаточно, что также представляет интерес для взятия биопсии на предмет верификации рака. Характерно, что в случае со злокачественным новообразованием хромогастроскопия не дает ложноположительных результатов, а ее эффективность достигает 77,8% (Самедов Б.Х. и др., 2006). Главная цель хромокопии — выявление участков, подозрительных на злокачественное поражение, и определение места проведения прицельной биопсии.

При *дуоденохромокопии* используют индиго кармин для оценки морфологических изменений, а метиленовый синий позволяет определить восстановление эпителия при заживлении хронических язв. Оба красителя эффективны для выявления небольших выступающих и углубленных поражений слизистой оболочки: гиперплазии ворсин, бруннеровых желез и лимфатических образований.

Краситель конго красный обычно применяется для выявления кислотопродуцирующих зон, оценки полноценности ваготомии, а так же как и метиленовый синий, — для определения распространенности раковой опухоли желудка (Blair V., Martin I. et al., 2006).

Феноловый красный является индикатором высокого рН, обнаруживая щелочную реакцию изменением цвета от желтого до красного. Используют 0,1% раствор, который наносится непосредственно на слизистую оболочку без предварительной подготовки. Данный вид хромокопии используют для диагностики инфекции *H. pylori*. При инфицировании *H. pylori* уреазы, синтезируемая данным инфекционным агентом, приводит к увеличению рН, что и проявляется изменением цвета красителя (Самедов Б.Х. и др., 2006).

Хромогастроскопия с нейтральным красным применяется для изучения секреторной функции желудка. После тщательного эндоскопического исследования СОЖ и ДПК и визуальной оценки изменений слизистой оболочки в локтевую вену вводят 5–6 мл 1% раствора нейтрального красного.

Наблюдение за выделением красителя слизистой оболочкой желудка и оценку его секреторной функции проводят по следующим показателям: времени и месту появления нейтрального красного, интенсивности (слабое, умеренное) и характеру (очаговое, сетчатое, сплошное) окрашивания, времени максимального выделения красителя и границам окрашивания. По мере накопления выделившегося красителя он заполняет углубления между желудочными складками. Окрашенные в малиновый цвет участки слизистой оболочки четко дифференцируются от неокрашенных. Время от начала выделения до максимальной экскреции нейтрального красного в норме не превышает 4–5 мин.

Для изучения ощелачивающей функции антрального отдела желудка и определения рН ДПК можно использовать методику *хромоскопии с закисленным конго*. Закисление конго красного проводят путем добавления к нему СК из расчета 1 мл 1% раствора кислоты на 100 мл красителя (рН раствора 2,0). При этом раствор конго приобретает черный цвет. Его распыляют через катетер в луковице и нижележащих отделах ДПК, а затем фиксируют время восстановления окраски красителя, что имеет прогностическое значение. В ДПК, имеющей в норме щелочную среду, краситель быстро изменяет черную окраску на красную, а при кислом содержимом в ДПК сохраняет черный цвет (Самедов Б.Х. и др., 2006).

Узкоспектральная эндоскопия основана на использовании для освещения узкой полосы синего (415 нм) и зеленого (540 нм) света, который попадает в полосу поглощения гемоглобина. Синий свет рассеивается в поверхностных слоях слизистой и позволяет визуализировать капилляры и усиливает рельеф поверхности слизистой оболочки. Зеленый свет проникает в ткань и диффузно распределяется. Этот свет позволяет увидеть венулы в поверхностном слое слизистой оболочки. На мониторе видеоэндоскопа поверхность неизменной слизистой при NBI-исследовании окрашивается в светло-зеленый свет, капилляры (415 нм) — в коричневый, венулы (540 нм) — в голубой. По данным сравнительных клинических исследований, узкоспектральная эндоскопия не уступает хромоэндоскопии в комплексе с эндоскопией с высоким разрешением при выявлении очагов предрака (Kaga M.A., Peters F.P. et al., 2005) и раннего рака (Харитонов А.Ю. и др., 2010; Hamamoto Y., Endo T. et al., 2004; Tajiri H., Nakajima M. et al., 2008; Kobayashi M., Takeuchi M., Ajioka Y. et al., 2011).

В последнее время данная методика с успехом применяется при оценке состояния СОЖ при хроническом атрофическом гастрите, ассоциированном с пилорическим хеликобактером, кишечной метаплазии (Tahara T. et al., 2009; Kawamura M., Abe S., Oikawa K. et al., 2011; Uedo N., Ishihara R., Iishi H. et al., 2006; Kanzaki H., Uedo N., Ishihara R. et al., 2012).

Контактная микроэндоскопия с увеличением $\times 120$ и $\times 500$ выполняется после предварительного нанесения на слизистую оболочку 1% раствора метиленового синего. Метод исследования относится к разряду эндоскопии и позволяет изучать клетки покровного эпителия, выявлять их атипичность, проводить дифференциальную диагностику между хроническим воспалением, дисплазией и раком, изучать и оценивать степень аномалии микрососудистой сети.

На стадии клинической апробации находится *эндоцитоскопическая система*, позволяющая получать увеличение $\times 450$ и $\times 1100$. При увеличении $\times 450$ осматривается участок слизистой оболочки размером 300 мкм, а при увеличении $\times 1100$ — 120 мкм. Предварительно на поверхность слизистой наносится 1% раствор метиленового синего с экспозицией 5 мин. Предполагается, что данный тип эндоцитоскопа позволит проводить *in vivo* морфологическое исследование подозрительных участков слизистой и использовать метод как для уточнения границ опухоли непосредственно перед эндоскопической электрорезекцией, так и в процессе динамического наблюдения групп повышенного риска.

Инфракрасная видеоэндоскопия с внутривенным введением индоцианина зеленого, контрастирующего мелкие сосуды, позволяет целенаправленно исследовать сосуды подслизистого слоя, выявлять характерную для опухоли микрососудистую архитектуру в интерстициальной ткани, уточнять глубину опухолевого поражения при подслизистой опухолевой инфильтрации.

Эндоскопическая лазер-сканирующая конфокальная микроскопия — оптическая биопсия или виртуальное неинвазивное гистологическое исследование. Эндоскопическая конфокальная микроскопия обеспечивает на сегодняшний день самое высокое разрешение, применяемое при эндоскопии (Polglase A. L., McLaren W. J. et al., 2005). Метод имеет пространственное разрешение 1 мкм, что в 10 раз выше, чем оптическая когерентная томография, однако глубина исследования ограничена 200 мкм. Метод позволяет получать и архивировать гистограммы в реальном времени, проводя продольные оптические срезы исследуемого участка слизистой оболочки пищевода, желудка, толстой кишки или бронхов. Используется данный метод и для верификации хеликобактерного поражения (Kiesslich R., Goetz M. et al., 2005).

Эндоскопическая оптическая когерентная томография позволяет в сканирующем режиме исследовать структуру покровного эпителия слизистой оболочки на глубину до 2 мм, выявлять повреждения базальной мембраны, дифференцировать преинвазивный и микроинвазивный ранний рак.

Флуоресцентная диагностика основывается на свойстве некоторых химических веществ при ультрафиолетовом или коротковолновом облучении испускать свет более длинной волны и позволяет обнаруживать опухоли малых размеров (до 1 мм), локализуемых в поверхностных слоях слизистой оболочки, в том числе рецидив опухоли, несмотря на проведенную эрадикацию пилорического хеликобактера (Hanaoka N., Uedo N., Shiotani A. et al., 2010), а также характерные предраковые изменения СОЖ при хроническом, хеликобактер-ассоциированном атрофическом фундальном гастрите (Inoue T., Uedo N., Ishihara R. et al., 2010). Спектр аутофлуоресценции¹ слизистой оболочки в ультрафиолетовом и видимом диапазоне спектра формируется определенными биологическими молекулами-флуорохромами (триптофан, флавины, коллаген, эластин, порфирины и др.). Для диагностики используются различия флуоресцентных свойств здоровых и больных тканей (воспаление, дисплазия,

¹ При аутофлуоресценции происходит свечение эндогенных, свойственных данной ткани веществ. При экзогенной флуоресценции светятся извне введенные вещества — 5-аминолевулиновая кислота.

неоплазия, ишемия). Флуоресцентная эндоскопия с 5-аминолевулиновой кислотой позволяет выявить участки дисплазии и неоплазии.

С помощью указанных эндоскопических методик становится возможным выявление на ранних стадиях (микроочагов) опухолевых процессов в ЖКТ, и в частности в желудке, проводить дифференциальный диагноз, выбирать наиболее оптимальный способ лечения.

К часто обсуждаемым вопросам, касающимся широкого использования эндоскопического метода исследования, относится тема передачи с помощью эндоскопа и аксессуаров инфекционной патологии, в частности вирусной и бактериальной инфекции (вирусы гепатита, ВИЧ, сальмонелла, инфекция *H. pylori*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Listeria*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Strongyloides*, *Rhodotorula*, *Trichosporon*, *Enterobacter*, *Citrobacter*) (Spach D.H. et al., 1993; Dwyer D.M. et al., 1987; Elson C.O. et al., 1975; Godiwala T. et al., 1988; Leers W.D., 1980; Nelson K.E. et al., 1983; Hoffman K.K. et al., 1989).

Следует сказать, что такая опасность действительно имеет место, но только в случае нарушений правил обработки эндоскопической техники после исследования и организации самого эндоскопического исследования (изучение материалов анамнеза и исследований пациента, направляемого на процедуру эндоскопии). Что касается возможности заражения вирусами гепатита (НСV и HBV), то в литературе имеются указания на единичные подобные случаи, включая проведение экстренной эндоскопии пациенту с желудочным кровотечением, и в каждом из них причиной являлось невыполнение требований обработки эндоскопической техники (Axon A.T. R. et al., 1991; Ferrari A.P. et al., 1991; Birnie G.G. et al., 1993; Bronowicki J.P. et al., 1997). Что касается ВИЧ-инфекции, то случаев заражения не зарегистрировано, но исследования показывают возможность такого заражения при невыполнении всех превентивных мер — тщательной обработки эндоскопов (Hanson P.J. V. et al., Hanson P.J. V. et al., 1991).

Более реальна проблема с передачей инфекции *H. pylori*. Так, ретроспективный обзор случаев передачи инфекции от пациента к пациенту во время эндоскопических процедур обнаружил, что таковая имеет место и составляет 1,1% за более чем 3 года и связана с недостаточной обработкой шипцов для проведения биопсии (Langenberg W. et al., 1990).

Опубликованы исследования девяти пациентов с хеликобактерной инфекцией, у двух из которых после эрадикации отмечено перезаражение через эндоскоп, при этом источник передачи — эндоскоп или биопсия — не был определен (Van der Hulst R.W. et al., 1997).

Таким образом, инфицирование пациентов, подвергающихся эндоскопии, крайне редко, но возможно. Потенциальными источниками инфицирования являются сам эндоскоп и принадлежности. Единственным способом избежать инфицирования является осуществление тщательной дезинфекции, особенно того инструментария, который контактирует с кровью пациента. Непрерывная система повышения качества обработки эндоскопов и аксессуаров является существенно важным для каждого центра эндоскопии.

Безусловно, надлежащая обработка эндоскопов требует большой тщательности, времени, осторожности, внимательности и добросовестного обраще-

ния к процедуре обработки. И, тем не менее, никто не застрахован от ошибок. В этой связи перспективным является использование новых эндоскопических систем, в которых рабочие поверхности дополнительно защищены. Клинические испытания показали их высокую эффективность (Rothstein R.I. et al., 1995; Silberman H.D. et al., 1993). Несмотря на некоторое удлинение процедуры самого исследования, обработка прибора проходит намного быстрее традиционного цикла (Mayinger B. et al., 1999). Внедряются и новые методы стерилизации с использованием метода супероксидизации (Shetty N. et al., 1999; Selkon J.V. et al., 1999; Tsuji S. et al., 1999; Lee J.H. et al., 2004). Полный список рекомендуемых процедур обработки эндоскопической техники и методов предложен Федеральной службой США, контролирующей производство, хранение и реализацию пищевых продуктов, лекарственных препаратов и косметических средств, и находится на соответствующем веб-сайте (<<http://www.fda.gov/cdrh/ode/germlab.html>>).

3.2.8. Ультразвуковая диагностика

В настоящее время метод ультразвуковой диагностики органов брюшной полости (печени, желчного пузыря, поджелудочной железы, почек, органов малого таза) стал своего рода «золотым стандартом» диагностики острых и хронических заболеваний, желчнокаменной болезни, аномалий развития, первичных и метастатических опухолевых процессов в паренхиматозных органах и желчном пузыре, желудке и ДПК.

Долгое время УЗИ полых органов считалось малоинформативным или даже невозможным из-за присутствия в полости воздуха, создающего акустические помехи. Однако в последние годы метод УЗИ стало все шире использоваться и для диагностики заболеваний полых органов (желудок, кишечник), и уже накоплен немалый опыт (Минушкин О.Н. и др., 1987; Газимагомедова С.А., 2007; Лемешко З.А., Османова З.М., 2009; Лемешко З.А., Пиманов С.И., 2005; Бацков С.С., 1995; Логинов А.С., Парфенов А.И., 2000; Бычков Ю.П., Черноморская О.Д., 2002; Маев И.В. и др., 1999; 2003; Хважаев М.С., 2000; 2001; Weiss A., 1983; Verbauck J.J. et al., 1986; Alcarawi M. et al., 1998; Venkateswarlu K., Anand Achari., 1998; Tsutsui A., Okamura S. et al., 2005; Kamijo Y., Kondo L. et al., 2007; Poley J.W., 2007; Jeon S.W., Park Y.D. et al., 2007; Boneti C., McVay M. R. et al., 2008; Haruma K., Kusunoki H. et al., 2008).

Различают *ультразвуковое трансабдоминальное исследование* и *эндоскопическое ультразвуковое исследование*.

Ультразвуковое трансабдоминальное исследование желудка и кишечника проводят с помощью линейных или конвексных датчиков с частотой 3,5–5 или 7,5–10 МГц (Маев И.В. и др., 1999; Хважаев М.С. 2001; Бычков Ю.П., Черноморская О.Д., 2002; Лемешко З.А., Османова З.М., 2009). Лучшему выявлению патологии полых органов с помощью метода трансабдоминальной ультразвуковой диагностики помогает заполнение желудка и ДПК жидкостью. Это помогает обнаружить полипы, язвенные дефекты, опухоли, кроме того, заполненный жидкостью желудок облегчает визуализацию поджелудочной железы. Особое значение метод УЗИ полых органов приобретает в диагности-

ке опухолевых процессов стенки кишки (в том числе карциноида), дивертикулов, БК, язвенного поражения (Григорьева Г.А., 1990; Дворяковский И.В., 1996; Бурков С.Г. и др., 2001; Rioux M. et al., 1995).

Особенно помогает УЗИ в выявлении процессов, сопровождающихся утолщением стенки кишки в результате отека, фиброза, кровоизлияния или опухолевого поражения. В частности, для опухолевого поражения данный метод является чувствительным в 93,7% случаев, что сопоставимо с рентгеновским и эндоскопическим методами (Лемешко З.А., 1998). В целом же чувствительность ультразвукового исследования желудка, в частности его выходного отдела, составляет, по данным З.А. Лемешко и З.М. Османовой (2009), 96,8%; специфичность — 90,9%; диагностическая эффективность — 95,7%.

В данном случае, независимо от характера поражения, появляется так называемый симптом пораженного полого органа, описанный З.А. Лемешко (1994). Суть симптома — в появляющейся в результате поражения стенки полого органа асимметрии. Выявление данного неспецифического симптома требует дальнейшей верификации патологического процесса другими методами. Нормальная стенка кишки обычно плохо визуализируется. С.Г. Бурков (1997) отмечал утолщение стенки желудка и луковицы ДПК у 5,2% пациентов с длительностью язвенного анамнеза от 8 до 18 лет. По мере рубцевания язвенного дефекта отмечено уменьшение наружного диаметра среза, толщины стенки желудка, протяженности по органу, а также некоторое уменьшение коэффициента изображения, кроме того, при поражении желудка снижена скорость эвакуации контрастированного содержимого желудка. В стадии «красного рубца» обнаруживается умеренное утолщение (до 5–6 см) стенки органа, определяется ее слоистость. В фазе «белого рубца» поверхность не отличается особенностями или отмечается некоторое утолщение стенок в месте рубца. Данное утолщение может быть связано и с остаточными явлениями гастродуоденита, отстающего от рубцевания язвы в своей инволюции. Чувствительность ультразвукового метода в диагностике ЯБЖ и ДПК составляет 89%, специфичность — 85%, точность — 86% (Хважаев М.С., 2000). Данный вид УЗИ помогает и при переходе патологического процесса на смежные органы контролировать их состояние, в том числе печени, селезенки, желчного пузыря, поджелудочной железы. Причем, в отличие от эндоскопического и рентгенологического методов, дающих возможность исследования органа только изнутри или только (лапароскопия) снаружи, УЗИ помогает изучить все слои стенки кишки и прилежащие органы брюшной полости, выявить наличие асцита (Лемешко З.А., Григорьева Г.А., 1985; Лемешко З.А. и др., 1988). Помогает данный вид УЗИ и в диагностике осложнений (пенетрация, перфорация язвы ДПК, кровотечение), оценке эффективности терапии, в том числе гемостатической. Помогает трансабдоминальное УЗИ и при диагностике стеноза привратника, луковицы ДПК, с определением степени пилородуоденального стеноза, а также степени компенсации патологического процесса (Пиманов С.И., 1995). Трансабдоминальное УЗИ полых органов позволяет выявить специфичные для туберкулеза поражения желудка и кишки, сопутствующие поражения лимфатических узлов, печени, селезенки, спаечные процессы, нарушающие перистальтику. Кроме того, с помощью УЗИ с дополнительным контрастированием

желудка и ДПК, использованием доплеровского исследования становится возможным проводить диагностику дуоденогастрального рефлюкса и ГЭРБ, исследовать моторную функцию желудка, ДПК и других отделов кишечника, т.е. исследовать наличие не только органической патологии, но и функциональной (Venkateswarlu K., Anand Achari, 1998; Naguma K., Kusunoki H., 2008).

Исследование выходного отдела желудка представляет собой особый интерес, так как патологические изменения в нем встречаются чаще, чем в других отделах желудка, и приводят к тяжелым осложнениям в виде стеноза привратника и задержки эвакуации из желудка (Лемешко З.А., Османова З.М., 2009). На основании данных УЗИ уточняется ультразвуковая семиотика наиболее часто встречаемых заболеваний выходного отдела желудка: эрозивно-язвенных поражений, доброкачественных и злокачественных опухолей, органического стеноза привратника; определены УЗ-критерии дуоденогастрального рефлюкса, гастроптоза. Помогает метод и при диагностике гастропареза. При этой патологии обычно выявляются те же симптомы, что и при выраженном стенозе привратника: расширение желудка и спадение ДПК.

В целом метод атравматичен и может использоваться для скрининга опухолевых процессов гастродуоденальной зоны.

Приводим некоторые общие принципы проведения ультразвукового исследования желудка (по Лемешко З.А., Османовой З.М., 2009).

- Для выявления изображения желудка изучают эпигастральную область, левое подреберье, при необходимости — правое подреберье, мезогастральную область и другие области.
- Исследование желудка осуществляется в 2 этапа: I этап — в естественных условиях (натощак), II этап — после контрастирования (заполнения водой).
- В процессе исследования многократно изменяют положение обследуемого в целях улучшения визуализации изучаемого отдела желудка, смещения газового пузыря, рассеивающего ультразвуковые колебания. Желудок обязательно изучается не только в положении больного лежа, но также сидя и/или лежа (полипозиционное исследование).

На поперечных, продольных и косых сечениях наружная часть желудка у здоровых людей представляется в виде гипоэхогенного и анэхогенного ободка, повторяющего контур и соответствующего стенке желудка (визуально, преимущественно за счет мышечного слоя). Внутри ободка расположена эхогенная центральная часть, представляющая собой отражения от складок слизистой и содержимого. Наружный диаметр поперечного сечения выходного отдела желудка от 14 до 21 мм, в среднем $16,1 \pm 0,5$ мм, а толщина стенки от 4 до 5 мм, в среднем $4,4 \pm 0,1$ мм, ближе к углу желудка и области привратника — 5 мм; минимальное количество жидкости, которое может быть визуализировано в желудке натощак у здоровых людей, равняется 40 мл. При большом количестве жидкости полость желудка становится более заметной (Лемешко З.А., Османова З.М., 2009).

По данным З.А. Лемешко и З.М. Османовой (2009), эрозивно-язвенные поражения выходного отдела желудка имеют место в 45,3% случаев. У 15,8% больных указанные дефекты слизистой являются следствием изъязвления злокачественного опухолевого процесса, а у 29,5% — носят доброкачественный

характер. В 34% случаев, кроме выходного отдела, дефекты слизистой оболочки локализуются также в теле желудка и луковице ДПК. Чаще обнаруживаются множественные эрозии. Характерными особенностями эрозивно-язвенного поражения желудка, выявляемыми при УЗИ, являются гиперсекреция натошак и выявление симптома «пораженного полого органа» с гиперэхогенной центральной частью и четкими наружными контурами во всех случаях. Кроме того, отмечается утолщение и неравномерность стенок выходного отдела в среднем до 7,6 мм. После контрастирования неравномерность внутреннего контура стенок и их утолщение в месте эрозий выявляются четче, отмечается наличие гиперэхогенных включений, иногда сливающихся (при сливных эрозиях). Отмечаются также неотчетливая слоистость стенки в области поражения и малоактивная перистальтика. Дуоденогастральный рефлюкс после заполнения желудка выявляется у 35,7% больных. При этом ДГР распространяется в подавляющем большинстве до угла желудка; частота рефлюкса в среднем — 1,7 в 1 мин, а начальная эвакуация из желудка во всех случаях происходит своевременно (Лемешко З.А., Османова З.М., 2009). Авторами также установлено, что при эрозивно-язвенном поражении выходного отдела желудка наличие другой патологии желудка имеет место в 61% случаев; сопутствующая патология других органов пищеварения — у 50% больных и сопутствующая патология других органов и систем — у 61% пациентов.

В целом же полипы указанным методом при разной патологии желудка авторами выявлялись в выходном его отделе в 6,3%, одинаково часто у мужчин и женщин. Злокачественные новообразования, в основном аденокарцинома (рис. 3.11), регистрируются чаще — 18,95%, чаще у женщин, практически в соотношении 2:1 при среднем возрасте 64 года. При этом УЗ-признаки органического стеноза привратника обнаруживаются у 39% пациентов, нарушение эвакуации — у 50%, а снижение тонуса желудка вне зоны поражения регистрируется у 50% больных.

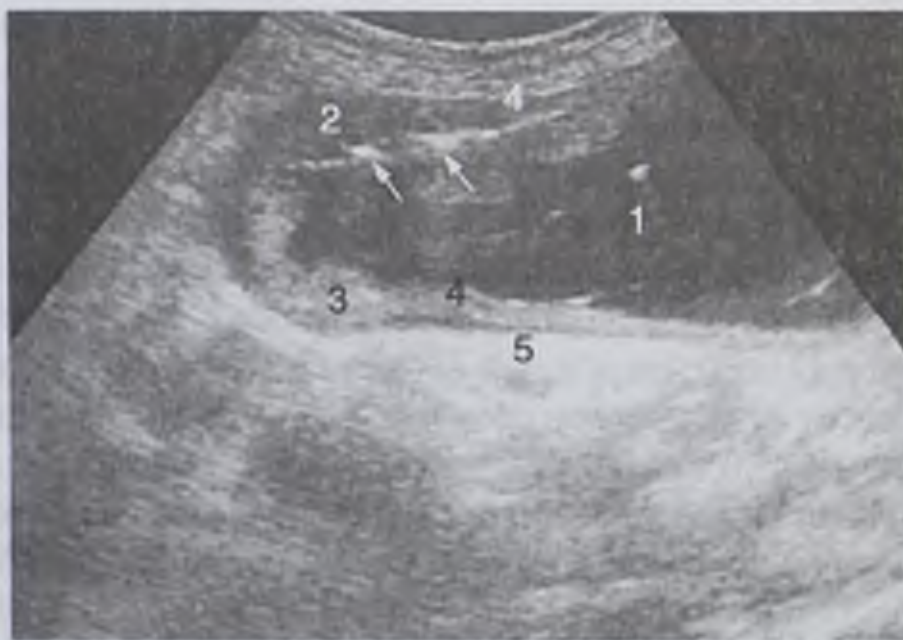


Рис. 3.11. Эхограмма желудка. Рак выходного отдела. Продольное сечение желудка после контрастирования: 1 — полость желудка; инфильтрированные опухолью стенки. 2 — передняя, 3 — задняя; 4 — граница опухоли (плавный переход в неизмененную стенку желудка); 5 — выражена слоистость стенки выше опухоли. Изъязвления по передней стенке желудка указаны стрелками

При диагностике воспалительного процесса, например острого аппендицита или опухолевого процесса в полых органах ЖКТ, в том числе и желудке, может помочь техника выявления феномена относительной невозможности сжатия, спадения полого органа после умеренной компрессии, в отличие от здорового, непораженного полого органа (Jeffrey R.V. et al., 1988; Gaensler E.H. L. et al., 1989).

Примечательно, что ложноотрицательных результатов при диагностике злокачественных новообразований выходного отдела желудка методом трансабдоминального ультразвукового исследования не было выявлено ни у одного из 18 обследованных. При этом при проведении гастроскопии таковых было 4 случая, а при рентгеновском исследовании — 3 (Лемешко З.А., Османова З.М., 2009).

Как уже было сказано выше, метод трансабдоминального исследования желудка может использоваться и при диагностике такого нарушения его моторики, как дуоденогастральный рефлюкс. По данным З.А. Лемешко и З.М. Османовой (2009), ДГР у больных с различными заболеваниями выходного отдела желудка встречается в среднем у 48% больных, в два раза чаще у женщин. При этом характерно, что в 91% случаев рефлюксный поток распространяется до угла желудка.

Помогает данный метод и в диагностике гастроптоза, наблюдающегося в среднем у 17% больных, чаще мужчин.

Таким образом, трансабдоминальное ультразвуковое исследование желудка достаточно информативно и может использоваться как для выявления характера изменений выходного отдела желудка, так и для их уточнения.

Эндоскопическое ультразвуковое исследование (ЭУЗИ) проводят с помощью эндоскопа с боковой оптикой и высокочастотным ультразвуковым преобразователем (5–12 МГц) на конце (эхоэндоскопа). Применяется перпендикулярное и параллельное эндоскопу секторное сканирование. С помощью данного метода возможно визуализировать стенку органа и образующих ее слоев, распространение опухолевого процесса в стадии T и N с точностью до 75–90%. Обычно показаниями к данному виду исследования являются случаи, когда с помощью экстракорпоральной сонографии и традиционной эндоскопии получено недостаточно информации. С помощью ЭУЗИ возможна диагностика подслизистых образований желудка (лейомиомы, лимфомы, липомы, карциноида). Причем именно эндосонографическое исследование желудка позволяет проводить дифференциальную диагностику между воспалительными изменениями и лимфомой и другой опухолевой патологией, такой как рак, лейомиома, лейомиосаркома (Малихова О.А., Поддубный Б.К., 2010; Kelessis N.G., Vassilopoulos P.P. et al., 2003; Barbosa J.A. L., Maciel J. et al., 2005). Высокоэффективно ЭУЗИ при выявлении карциномы желудка и ДПК, особенно на ранних стадиях, когда опухоль локализуется в пределах стенки желудка.

Основными показаниями для ЭУЗИ являются: диагностика образований стенки желудка, ДПК как доброкачественных (полипы, подслизистые образования, экстраорганные сдавления, кисты), так и злокачественных поражений. С помощью данного исследования возможна не просто диагностика новообразования, но и определение, из каких слоев оно исходит, на какой уровень прорастает, определение глубины инвазии, имеется ли поражение регио-

нарных лимфатических узлов (рис. 3.12). Другими словами, ЭУЗИ является эффективным инструментом, способным проводить Т- и N-стадирование опухолевого процесса.

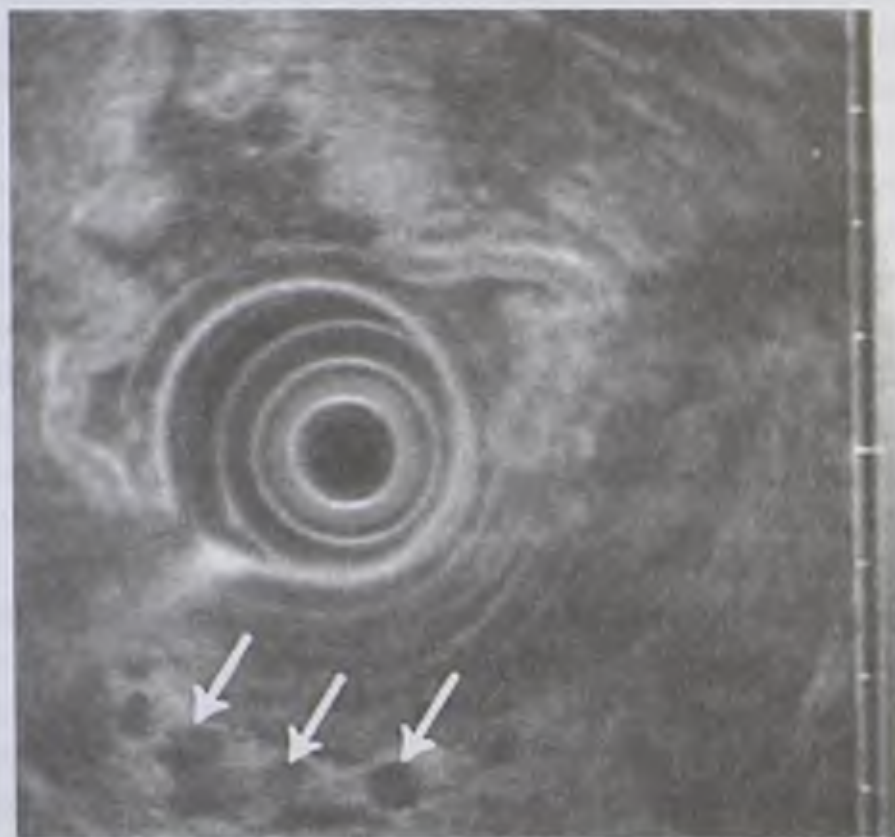


Рис. 3.12. Эндоскопическое ультразвуковое исследование желудка. Определяются гипоэхогенное образование и множественные увеличенные парагастральные лимфатические узлы (стрелки) (Малихова О.А., Поддубный Б.К.)

ЭУЗИ долго, до появления спиральной мультidetекторной КТ и современных методик ЯМР диагностики, был методом выбора для определения стадии (распространенности) опухолевого процесса в стенке желудка (слизистой), степени инвазии, деструкции стенки желудка и выбора соответствующей оперативной тактики (Fusaroli P., Caletti G., 2003; Brugge W.R., 1998; Botet J.F. et al., 1991). Точность данного метода в сравнении с результатами традиционных методик магнитно-резонансной диагностики на Т-стадии опухолевого процесса составляет соответственно от 70 до 93 и 50–70% (Abdalla E.K., Pisters P.W., 2004; Arocena M.G. et al., 2006). В том числе для стадии Т2 — 60–70%. Основная трудность заключается в дифференцировке стадии Т2 (субсерозная) от серозной (Т3), так как весь желудок не покрыт серозной оболочкой.

В настоящее время методы ЭУЗИ, спирального мультidetекторного КТ-исследования и ЯМР должны применяться в комплексе для точной диагностики стадии опухолевого процесса (Tsendsuren T. et al., 2006; Habermann C.R. et al., 2004; Potrc S. et al., 2006; Xi W.D. et al., 2003; Tseng L.J. et al., 2000; Chen C.H. et al., 2002; Grimm H. et al., 1993; Ganpathi I.S. et al., 2006; Botet J.F. et al., 1991). Следует иметь в виду, что при проведении ЭУЗИ может быть завышена глубина поражения за счет наличия перитуморозного воспаления, рубцовой ткани на месте язвы или недодиагностики микроинвазии (Akahoshi K., Chijiiwa Y. et al., 1995). В целом диапазон точности ЭУЗИ при РЖ составляет от 50 до 87% (Mancino G. et al., 2000) и является самым высоким для Т3 и Т4 стадий, а также для лимфатических узлов, расположенных

в пределах 3 см от опухоли, но только 15% для T1 стадии. Объективная точность ЭУЗИ для обнаружения пораженных лимфатических узлов — приблизительно 69%, что соизмеримо с результатами спиральной мультidetекторной КТ и ЯМР диагностики (Arocena M.G., Barturen A. et al., 2006; Polkowski M., Palucki J. et al., 2004).

ЭУЗИ также помогает в диагностике процессов, приводящих к появлению утолщенных желудочных складок. Обычно складки считаются утолщенными, если они не расправляются при инсуффляции воздухом или на КТ определена их толщина, превышающая 1,5 см (Bjork J.T. et al., 1977). Нормальная толщина желудочной стенки колеблется в диапазоне от 0,8 до 3,6 мм (Kimmey M.V. et al., 1989) и считается утолщенной, когда превышает 4 мм (Botet J.F., Lightdale C., 1991).

ЭУЗИ помогает в дифференцировке процессов, вызвавших утолщение желудочных складок (варикоз, скипп) (Songür Y et al., 1995). С высокой точностью, до 95%, метод ЭУЗИ позволяет выявить лимфому желудка (Fischbach W., Goebeler-Kolve M.E., Greiner A., 2002) и оценить ответ на ее лечение (Palazzo L. et al., 1993; Van Dam J., 1994; Caletti G. et al., 2000).

Вместе с тем ЭУЗИ дает мало информации при дифференциации доброкачественных и злокачественных опухолей, довольно травматичен, особенно при наличии деформации органа и сужений, а также может быть причиной инфицирования. В целом ЭУЗИ в настоящее время является исследованием, проводящимся по строгим показаниям, в том числе у лиц с повышенной чувствительностью к рентгеноконтрастным препаратам.

3.2.9. Радиоизотопная диагностика

Область использования *радионуклидных методов* в инструментальной абдоминальной радиологии существенно сократилась. Они утратили свое значение в качестве методик изучения анатомии внутренних органов. Основная роль радионуклидных методов, в первую очередь — **позитрон-эмиссионной томографии (ПЭТ)** в абдоминальной радиологии — стадирование опухолей, выявление метастатических поражений (прежде всего — печени). Реже радионуклидные методы применяют для выявления скрытых кровотечений из ЖКТ. Показана ПЭТ и при нейроэндокринных новообразованиях (Eriksson B. et al., 1993), а также при гастроинтестинальных стромальных опухолях, в том числе для контроля за эффективностью их химиотерапии (Kamiyama Y. et al., 2005). Диагностическая ценность метода увеличивается при комбинации с современными методами КТ (Goerges G.W. et al., 2005).

Данный метод также может быть полезен в диагностике БК, в том числе внекишечной локализации (Neurath M.F. et al., 2002), лимфомы желудка (Phongkitkarun S. et al., 2005). Кроме того, ПЭТ может использоваться для диагностики бессимптомного течения РЖ, но это не метод первой линии для выявления его ранних форм (Yun M. et al., 2005; Lim J.S. et al., 2006). Помогает данная диагностическая методика в оценке эффективности химиотерапии, а также в онкопоиске, наряду с другими часто применяемыми методиками (Kamel E.M. et al., 2004; Israel O. et al., 2005).

В последние годы в связи с внедрением в практику обследования больных с заболеваниями органов пищеварения таких методов исследования, как УЗИ, КТ и МРТ, изотопная диагностика как бы отошла на второй план. Причина этого:

- большая разрешающая способность перечисленных методов перед радиоизотопной диагностикой (разрешающая способность радиоизотопных исследований в пределах 1–2 см);
- большая длительность процедуры радиоизотопной диагностики;
- риск облучения (значительно выше, чем при проведении КТ, МРТ, УЗИ);
- необходимость наличия специальных условий и медицинского персонала.

Однако и в настоящее время не стоит пренебрегать возможностями радионуклидного метода, не только дающего возможность диагностики очаговых поражений внутренних органов при опухолевых процессах, но и одновременно исследовать их функциональное состояние, выявить очаговые поражения с большой контрастностью из-за преимущественности накопления изотопа в органе (ткани)-мишени. Кроме того, с помощью радиоизотопной диагностики проводятся высокочувствительные тесты на инфицирование *H. pylori*, исследуется моторная активность органов ЖКТ.

Чаще всего в настоящее время применяется сцинтиграфическое исследование печени, селезенки, ЖВП, почек, реже поджелудочной железы и желудка.

В последнее время одним из перспективных методов радионуклидной диагностики является ПЭТ. Метод основан на регистрации позитронного распада радиофармпрепарата ПЭТ-камерой. Пациенту вводится один из ультракороткоживущих радиофармацевтических препаратов (^{11}C , $^{13}\text{N}^{12}\text{O}$, ^{18}F), период полураспада которых составляет от 2 до 110 мин, что позволяет применять радиофармацевтические препараты с высокой активностью без повышения лучевой нагрузки, при одновременном повышении информативности метода. Наиболее часто применяемым радиофармацевтическим препаратом является диокси-фторглюкоза- ^{18}F . Особенностью данного радиофармацевтического препарата является его фиксация в места интенсивного обмена веществ (опухоли). Данный метод по эффективности раннего выявления опухолей желудка, кишечника, печени, поджелудочной железы, отдаленных метастазов, распространения опухолевого процесса намного превосходит УЗИ, КТ и МРТ (Арутюнов А. Г., Филатов В. И., Бурков С. Г., 2003). Существуют ПЭТ-камеры для всего тела и модели ПЭТ, сочетанные с компьютерным томографом, что позволяет существенно расширить диагностические возможности метода: сочетание морфологической диагностики (КТ) и функционально-морфологической (ПЭТ) одновременно. Последние модели приборов позволяют получать трехмерное изображение отдельных органов и всего тела пациента, а точность диагностики опухолей органов пищеварения методом ПЭТ на уровне 95%. Для сравнения: КТ дает только 65% (данные Калифорнийского университета).

Сцинтиграфическое исследование моторной функции желудка. Сцинтиграфическое исследование применяется и для характеристики моторной

функции желудка, тонкой и толстой кишки (Smouth A.J. P. M. et al., 1993; Camilleri M. et al., 1998; Bennink R. et al., 1999; Wu C. L. et al., 2002; Wung X. et al., 2003). Исследование, основанное на пассаже радиоактивной метки (раствор коллоидной серы, меченной технецием-99m) по просвету пищеварительного тракта, позволяет достоверно оценить его транспортную функцию, а исследование данным методом эвакуаторной функции желудка даже называют «золотым стандартом» (Tougas G. et al., 2000) (см. рис. 3.13 на цветной вклейке). Данный метод исследования основан на регистрации γ -сцинтилляционной камерой процесса прохождения обычной пищи (пробный завтрак, состоящий из яичницы-болтуньи, хлеба и масла), меченной радиоактивным, невсасываемым радиофармпрепаратом.

С помощью данного метода могут выявляться различные степени замедления транзита кишечного содержимого, как в целом по системе, так и по регионам, сегментам кишки, вплоть до его полной остановки, «стаза» в тех или иных отделах. Исследования проводят каждые 15 мин в течение 1 ч, затем рассчитывают время полувыведения препарата. В норме средняя продолжительность эвакуации из желудка ($T_{1/2}$) составляет 20 ± 3 мин, время выхода водного раствора радиофармпрепарата в толстую кишку — 2–4 ч, а время полного очищения тонкой кишки от радиометки составляет 8 ч (Кудряшова Н. Е. и др., 2003). В течение часа опорожнение желудка составляет $63 \pm 11\%$ (McBiles M., 1999). С помощью данного метода можно в динамике проследить восстановление эвакуаторной функции желудка и кишечника после различных терапевтических и хирургических методов лечения. При этом информативность радионуклидного метода исследования моторно-эвакуаторных нарушений сопоставима с информативностью рентгенографии с контрастными воднорастворимыми веществами, имеет более низкую стоимость и создает меньшую лучевую нагрузку по сравнению с рентгеновским методом (Кудряшова Н. Е. и др., 2003).

3.2.10. Исследование моторно-эвакуаторной функции желудка и двенадцатиперстной кишки

Рентгенологический метод исследования моторно-тонических и эвакуаторных функции желудка и ДПК является одним из классических методов исследования перистальтической активности ЖКТ. Рентгенологический метод в современных модификациях (рентгенофункциональное, полипозиционное исследование) позволяет выявить все виды перистальтических движений и время прохождения бариевой взвеси по ЖКТ. Метод позволяет выявить разновидности моторно-тонической деятельности ДПК при ее собственной патологии, а также при патологии других отделов ЖКТ. Данные нарушения квалифицируются как гипермоторно-гипертонические, гипомоторно-гипертонические дискинезии ДПК. Метод позволяет выявить разновидности и особенности антиперистальтики ДПК (дуоденогастральный, дуоденодуоденальный рефлюксы), оценить работу сфинктерного аппарата ДПК (медиабугарного, супра-, пре- и инфрапапиллярного, Окснера и/или дуоденоюнального сфинктеров). С помощью данного метода становится возможным

также оценить эффективность применения тех или иных медикаментозных средств, корригирующих нарушения моторики ЖКТ и ДПК в частности (Голованова Е.С. и др., 2003).

Анализ видов эвакуации содержимого из желудка в двенадцатиперстную кишку с помощью рентгенологического метода выявляет два типа эвакуации:

- «младенческий» тип, когда пилорический сфинктер открывается под воздействием порогового давления, возникшего в замкнутой полости желудка;
- «взрослый» тип — когда эвакуация более грубой пищи, требующей моторной, механической обработки, наступает в результате сокращения замкнутой антральной полости, которая периодически возникает в результате смыкания перистальтических волн желудка.

Величина порогового давления зависит от давления и кислотности в луковице ДПК (запирательный дуоденальный механизм) (Левин М.Д., 1985).

На ранних стадиях формирования дуоденостаза (компенсация) отмечаются явления гиперкинеза мускулатуры ДПК, характеризующиеся быстрой эвакуацией бария из кишки, незначительность ее контрастирования, повышение тонуса и спастичности. На стадии декомпенсации появляются расширение кишки, гипотония, стаз контрастного вещества и выраженные антиперистальтические движения, появление в просвете жидкости и газа.

В целом при нарушении дуоденальной проходимости рентгенологически выявляются следующие основные признаки:

- задержка бария в ДПК;
- нарушение координации пропульсивных и сегментирующих сокращений;
- расширение просвета кишки (Мирзаев А.П., 1976).

Кроме того, выделяют такие признаки нарушенной эвакуаторной функции ДПК, как перерастяжение желудка и наличие в его полости жидкости, а также ДГР (Климинский И.В. и др., 1980).

Если нарушение дуоденальной проходимости связано с дискинезией ДПК, то данные нарушения ДПК могут проявляться рентгенологически следующими признаками:

- ускоренным продвижением контраста по петле ДПК;
- бульбостазом (задержка контраста в луковице ДПК от 45 с до нескольких минут);
- сочетанием бульбостаза с ускоренным продвижением контрастного вещества по нисходящей части ДПК;
- частичным дуоденостазом без бульбостаза, проявляющимся расширением нижнего сгиба и нижней горизонтальной ветви кишки;
- наличием бульбостаза в сочетании со стазом в других отделах ДПК, что проявляется остановкой бариевой взвеси в расширенных участках кишки от 50 с до 15–16 мин.

Характерно, что угнетение моторики в луковице ДПК (бульбостаз) сопровождается ускоренной эвакуацией по дистальным отделам ДПК (Василенко В.Х., 1979; Сальман М.М., 1975).

Обычно для выявления дискинетических расстройств применяется метод дуоденографии без искусственной гипотонии кишки, что позволяет опреде-

лить характер перистальтики, эвакуации, в целом сократительной способности ДПК. Метод учитывает введение бариевой взвеси в двенадцатиперстную кишку через зонд, минуя желудок, что позволяет избежать влияния моторной активности последнего на мышечный аппарат ДПК. Применение дуоденографии совместно с медикаментозной гипотонией кишки показано для выявления органических поражений ДПК (стриктуры, аномалии, дивертикулы, сдавления извне и пр.). Гипотония [атропин, метоциния йодид (метацин^а)] обычно вызывает длительную задержку содержимого в ДПК, четко выявляя особенности ее рельефа (Liotta E., 1973).

К недостаткам рентгенологического метода исследования моторной деятельности желудка и ДПК, кроме лучевой нагрузки, относятся:

- невозможность длительного непрерывного мониторинга;
- невозможность исследования моторики в межпищеварительный период;
- невозможность регистрации непропульсивных сокращений.

Близким по смыслу исследованием моторно-эвакуаторной функции желудка и ДПК, а также других отделов кишечника является метод *гастродуоденосцинтиграфии* с коллоидной серой, меченной ^{99m}Tc (см. также 3.2.9), позволяющий достоверно оценить скорость эвакуации из желудка и ДПК по прохождению химуса, меченого радиофармпрепаратом за определенные стандартизированные промежутки времени (Azpiroz F., Malagelada J. R., 1985; Ziessman H. A., Fahey F. H., 2004). Данный метод в настоящее время стандартизирован на основе многочисленных мультицентровых исследований (Tougas G. et al., 2000; Ziessman H. A., Fahey F. H., 2004; Andresen V., Camilleri M., 2006; Abell T. L., Camilleri M., Donohoe K. et al., 2008; Thomforde G. M., Camilleri M. et al., 1995; Guo J.-P., Maurer A. H. et al., 2001; Lartigue S., Bizais Y. et al., 1994) и с успехом применяется в комплексной диагностике патологии гастродуоденальной зоны с целью оптимизации диагностики и тактики ведения больных (Вишневская В. В., 2003).

Во время сцинтиграфического исследования желудка получают следующие параметры его моторно-эвакуаторной активности (по Мироновой Е. В., 2009).

- *Время визуализации всей полости желудка (мин)*. В норме желудок визуализируется на 5–7 мин. Непрямым признаком гипертонуса является отсутствие визуализации всего желудка до 15 мин исследования, гипотонуса — визуализация всего желудка, полученная до 5 мин исследования.
- *Время начала эвакуации радиофармацевтического препарата из желудка в кишечник (T, мин)*. В норме первый выброс наблюдается на 3–5-й минуте.
- *Время половинного опорожнения желудка (T_{1/2}, мин)*. В норме составляет 25,5±0,5 (20,5–30,0) мин.
- *Процент выведения радиофармацевтического препарата из желудка за 30 мин исследования*. В норме 50–55%. Оценивают данный параметр следующим образом: 35–45% — незначительное замедление эвакуаторной способности, 25–35% — замедление эвакуации, менее 25% — значительное замедление эвакуации. При значениях более 55% — ускоренная эвакуация.
- *Время появления дуоденогастрального рефлюкса*. Сцинтиграфическим признаком рефлюкса является противофазное изменение соответствующих кривых на определенной минуте исследования.

- *Размеры желудка.* У взрослых вертикальный размер желудка равняется 16–18 см. Следует отметить, что показатели нормы практически не зависят от возраста и пола.

Методы исследования аккомодации желудка. «Золотым стандартом» для исследования функции аккомодации желудка является баллонная кинематография с использованием баростата — инструмента для измерения давления и растяжимости (податливости) органов ЖКТ (Distrutti E. et al., 1999). Термин «растяжимость» описывает воздействие, которое растяжение оказывает на орган. Чем больше растяжимость, тем меньшее давление создается при внутреннем растяжении органа.

Для нормальной функции органов ЖКТ растяжимость имеет большое значение. Например, когда желудок заполняется во время еды, мускулатура желудка должна расслабиться (растянуться), чтобы подстроиться под увеличенный объем желудка — аккомодации желудка. Это явление, как описано в 2.2, включает в себя две составляющие, называемые рецептивной и адаптивной релаксацией. Если расслабления мускулатуры желудка не происходит, давление внутри желудка значительно возрастает. Считается, что значительное повышение давления внутри желудка (вследствие снижения его аккомодации) может приводить к появлению чувства преждевременного насыщения (чувство сытости или боли при употреблении небольшого количества пищи), симптомам так называемой функциональной диспепсии (Voeckxstaens G.E. et al., 2002). Баростат состоит из баллона, который устанавливается в органе ЖКТ через рот или задний проход. Баллон постепенно наполняется воздухом и растягивает орган, давление внутри органа измеряется с помощью баростата, что позволяет обнаружить нарушение аккомодации. Баростат может быть установлен в пищевод, желудок, тонкий или толстый кишечник. Метод с использованием баростата может дополняться методикой «тезостат» (von der Ohe M.R., Camilleri M., Carryer P.W., 1994; Corsetti M. et al., 2004), которая регистрирует в режиме реального времени изменения объема или диаметра введенного баллона, что позволяет оценить степень напряженности стенки полого органа на основе закона Лапласа. Метод позволяет также оценить рефлекторные ответы органа на растяжение (Caldarella M.P. et al., 2003; Cremonini F. et al., 2002). Однако эти исследования достаточно тяжело переносятся больными и проводятся преимущественно в научных целях, при этом имея определенные погрешности (Gregersen H. 1998; Tack J. et al., 1998).

Для исследования функции аккомодации, с учетом недостатков метода баростат/тензостат, предлагалось использование такого метода диагностики, как однофотонная эмиссионная КТ, позволяющая получить изображения анатомических структур и происходящих в них изменений физиологических функций, в частности моторной. Вместе с тем точность данного метода также оказалась недостаточной (Gilja O.H. et al., 1995).

Следующим этапом явилось использование возможностей современной ультразвуковой 3D-технологии (Gilja O.H. et al., 2005; Kuiken S.D., Samsom M. et al., 1999), которая позволяет провести исследования практически в естественных условиях приема пищи как контраста, что, безусловно, делает выигрышной данную методику в сравнении с баростатом (De Schepper H.U. et

al., 2004; DeSchepper H. et al., 2004; Bredenoord A.J. et al., 2003). Исследования аккомодации желудка данным методом с различными фармакологическими средствами (нитраты, эритромицин, GLP-1, октреотид), влияющими на процесс аккомодации (Foxx-Orenstein A., Camilleri M., 2003; Delgado-Aros S., Vella A., Camilleri M., 2003), а также результаты исследования моторики у больных с нарушением моторной функции желудка (диабетический гастропарез) (Simonian H.P. et al., 2005) показали тождественность данным, полученным с применением методики «баростат».

На сегодняшний день перспективным, по данным литературы, является метод, учитывающий возможности для исследования функции аккомодации 2D-технологий: CSA и 3D-однофотонной эмиссионной КТ [вебсайт (<http://rsb.info.nih.gov/ij/index.html>)]. Исследование неинвазивно и позволяет отслеживать одновременно желудочный объем и эвакуаторную активность через равные промежутки времени и дает много объективной информации (Burton D.D. et al., 2005; Camilleri M., 2006).

Перспективным, но требующим дальнейшего исследования эффективности является возможность использования для изучения функции аккомодации желудка ЯМР, тем более что данный метод позволяет дать отдельную информацию по реакции желудка на такие компоненты пищи, как вода и жиры (Froehlich J.M. et al., 2005; Kunz P. et al., 1998; 2005; Lauenstein T.C. et al., 2003).

Метод регистрации биопотенциалов. Для регистрации биопотенциалов органов ЖКТ применяются методы прямой и непрямой электромиографии. Прямая электромиография применяется в основном в условиях эксперимента и, реже, при хирургических вмешательствах. Неоднократно проводимые многими исследователями попытки применить для регистрации электрических процессов в органах ЖКТ внутриполостные электроды различных конструкций, даже с вакуумной их фиксацией (Геллер Л.И. и др., 1975; Плевакас П.Ю. и др., 1988), не всегда давали исчерпывающую информацию, полноценно отражающую мышечные сокращения кишечника. Это связано главным образом с недостаточностью фиксации электродов к стенке кишки во время исследования.

Периферическая компьютерная электрогастроэнтеромиография. Периферическая компьютерная электрогастроэнтеромиография как непрямой метод исследования моторики ЖКТ, в первую очередь желудка, основанный на регистрации сигналов в низкочастотной области, адекватно отражающих моторную активность отделов ЖКТ, все шире стал использоваться в научной и клинической медицине (Канаева Э.Ф. и др., 1986; Ступин В.А. и др., 2001; Martin A., Thiller J.L., 1981).

Регистрация биопотенциалов желудка, двенадцатиперстной, тощей, подвздошной и толстой кишки проводится с помощью электродов, укрепленных на конечностях. Получаемая информация от разных отделов ЖКТ дифференцируется с помощью узкополосной фильтрации (0,02–0,03 Гц) потенциалов. Достоверность данного метода неоднократно подтверждена параллельными прямыми методами исследования моторики ЖКТ, эндоскопически и рентгенологически (Ребров В.Г. и др., 1996). Доказано, что периферическая

компьютерная электрогастроэнтеромиография позволяет оценивать моторно-эвакуаторную функцию желудка и ДПК, выявлять ДГР, дискоординацию моторики различных отделов ЖКТ, причем чувствительность данного метода выше, чем рентгенологического исследования (Ступин В.А. и др., 2001).

В настоящее время на кафедре пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ активно используется методика непрямой периферической электрогастроэнтерографии. Исследование моторной активности различных отделов ЖКТ проводится с помощью прибора, разработанного государственным научно-производственным предприятием «Исток-Система», ЭГЭГ-01К (г. Фрязино Московской области). Прибор представляет комплекс измерительной и анализирующей аппаратуры, с помощью которой возможно с высокой степенью достоверности проводить регистрацию периферической электрической активности ЖКТ человека. В состав комплекса входит пакет программ для обработки и отображения результатов обследования, позволяющий получить спектры биоэлектрических сигналов, их изменение во времени и интегральные параметры за интервал обследования для пяти разделов ЖКТ со следующей полосой анализа:

- толстая кишка 0,01–0,03 Гц;
- желудок 0,03–0,07 Гц;
- подвздошная кишка 0,07–0,13 Гц;
- тощая кишка 0,13–0,18 Гц;
- двенадцатиперстная кишка 0,18–0,25 Гц.

Пакет программ работы с базой данных комплекса позволяет сохранять результаты проведенных исследований, сортировать их по ключевым параметрам, анализировать статистические характеристики различных синдромов. Кроме того, данным предприятием также выпускается прибор «Гастроскан⁺-ГЭМ» для периферической электрогастроэнтерографии и одновременного мониторинга рН.

На основании анализа данных электрогастроэнтерограммы выделяется ряд доминирующих биоритмов, характерных для нормы и патологии различных отделов ЖКТ, желудка и ДПК в частности. Так, для желудка характерен ритм со стабильным типом волн. Причем амплитуда волн значительно возрастает при язвенном поражении ДПК и стенозе привратника. Опухолевое поражение желудка сопровождается снижением амплитуды волн биоэлектрической активности желудка.

Подобная характеристика свойственна и биопотенциалам, получаемым из ДПК. Так, амплитуда и частота волн при язвенном поражении ДПК возрастает. Следует отметить, что ЯБ сопровождается возрастанием амплитуды волн биоэлектрической активности во всех отделах ЖКТ, а не только в желудке или ДПК.

Безусловно, метод непрямой электрогастроэнтерографии уступает по точности инвазивному методу вживленных электродов и не может использоваться для оценки строго локальных процессов. Однако в комплексе с другими методами исследования структуры и функции органов ЖКТ данный метод дает возможность интегральной оценки состояния пищеварительной системы в целом и должен широко использоваться.

Баллонографический метод основан на передаче колебаний кишечной стенки на среду, заполняющую баллон, соединенный с зондом и регистрирующим устройством (электроманометр) (Чурин Б.В., 2000; 2001; Blank E., 1995; Kaul A., 1998). Баллон в спавшемся состоянии вместе с зондом вводится в соответствующий отдел ЖКТ, где его заполняют воздухом или водой. С помощью данного метода возможно регистрировать базальный, минутный и окологасовой ритмы моторной деятельности ЖКТ, оценивать ритмическую и тоническую составляющие отдельных волн моторики, продолжительность фаз, проводить расчет моторного индекса. Существуют методики одновременного исследования моторики разных отделов ЖКТ (Линевский Ю.В., 1986).

Анализ фаз моторной активности ДПК в межпищеварительный период баллонографическим методом позволил выделить 6 вариантов моторики ДПК (Саенко В.Ф. и др., 1985):

- нормокинетический;
- гиперкинетический;
- гиперкинетический с нарушением фазности;
- гипокинетический;
- гипокинетический с нарушением фазности;
- гипокинетический декомпенсированный.

При втором и третьем вариантах моторной активности отмечалось увеличение амплитуды сокращений в среднем до 180–185 мм вод.ст. во второй фазе моторики и укорочение фазы покоя. При третьем варианте нарушения моторики на протяжении всего исследования не удастся зарегистрировать третью фазу. Гипокинетический вариант моторики сопровождается ослаблением силы сокращений ДПК до 70–120 мм вод.ст. и уменьшением их частоты до 16 (за десятиминутный интервал времени) во второй фазе, удлинением фазы покоя до 40 мин с сохранением или отсутствием третьей фазы. При шестом варианте моторики ДПК отмечались наиболее выраженные нарушения сократительной деятельности ДПК, свойственные хронической дуоденальной непроходимости (дуоденостазу).

Вместе с тем при анализе данных, полученных с помощью баллонографического метода, необходимо учитывать следующие моменты, снижающие диагностическое значение указанной методики:

- раздражение баллоном механорецепторов кишки;
- obturация просвета баллоном, что нарушает эвакуацию содержимого по кишке;
- баллон сам может вызвать, индуцировать перистальтику;
- давление на баллон осуществляется неравномерно;
- невозможность (сложность) дифференциации перистальтических и ритмических волн.

В целом указанные факторы свидетельствуют о нефизиологичности баллонографии. Однако данный метод продолжает использоваться.

Метод открытого катетера является простым, удобным, а также правильно отражающим сущность давления в полых органах ЖКТ, физиологическим методом (Решетиллов Ю.И., 1990; Чернякевич С.А., 1998; Bassotti G., 2001; Riezzo G., 2001; Hansen M.B., 2003; Zangen T., 2003; Gregersen H. et al. 2002).

Метод открытого катетера позволяет регистрировать, помимо величины внутриполостного давления, сегментирующие сокращения и перистальтические волны в полном объеме.

Данный метод основан на введении в кишку катетера диаметром около 2 мм, который заполнен жидкостью. Столб жидкости воспринимает и передает колебания изменений давления в кишке системе графической регистрации.

В настоящее время широко используются многоканальные катетеры, позволяющие оценивать моторику ЖКТ в разных отделах одновременно, «позтажная манометрия». НПП «ИСТОК-СИСТЕМА», г. Фрязино, выпускает прибор гастроманограф (ГастроСкан-Д) для многоканальной манометрии ЖКТ методом открытых катетеров с последующим компьютерным анализом данных.

Оценка данных, полученных с помощью метода открытого катетера, позволяет давать заключение о величине внутрипросветного давления, а далее на его основе судить о тонусе кишки, рассчитывать моторный индекс, оценивать форму и ритмичность сокращений кишки, их частоту и амплитуду. Метод позволяет также измерять длительность околочасового ритма, продолжительность периодов покоя и работы кишки, а также давать характеристику синхронности распространения волн перистальтики из вышележащих в нижележащие отделы кишки.

Двигательную активность ЖКТ исследуют не только «чистым» открытым катетером, но и в сочетании с другими методами, например рентгенокинематографией, что позволяет оценить физиологическое значение различных волн давления. Одновременно рядом исследователей проводилась и электромиография.

Большинство авторов считают, что метод открытого катетера лучше всего дает возможность получить данные о величине суммарного давления в просвете желудка или кишки (сегмента ее) (Витебский Я.Д., 1988). Так, базальное давление в ДПК у здорового человека составляет, по данным разных авторов, величину от 80 до 170 мм вод.ст. (Оро Р.Я., 1974; Мирзаев А.П., 1976; Витебский Я.Д., 1985).

Методом гастроманометрии оценивают характер и продолжительность мигрирующего межпищеварительного комплекса в желудке, который в норме составляет 93–151 мин. При этом I фаза (относительного покоя) продолжается 27–73 мин, II фаза (нерегулярных сокращений, 1 сокращения в минуту) — 48–177 мин, III фаза (регулярных сокращений, 2–3 сокращения в минуту) — 2–12 мин.

В 80–90% случаев практически до одинаковых цифр повышается внутриполостное давление и у больных ЯБЖ и ДПК, при хроническом панкреатите и может считаться, таким образом, универсальным, неспецифичным индексом наличия хронической патологии гастродуоденального региона. Отмечено, что при усилении двигательной активности желудка увеличивается время «закисления» ДПК вместе с ускорением желудочной эвакуации. Показано также, что изменения рН в ДПК зависят от силы антральных сокращений. Важно, что при этом расстройства гастродуоденальной моторики наблюдаются и вне обострения язвы.

В целом же метод открытого катетера является довольно информативным для диагностики нарушений моторики ЖКТ у человека.

Вместе с тем, проводя указанный метод исследования, следует учитывать, что получаемые характеристики могут зависеть также от ряда причин, сказывающихся на результатах. Это в первую очередь такое расположение катетера по отношению к стенкам органа и его просвету, когда манометрические датчики могут не среагировать (Drewes A.M. et al., 2003), а также воздействие на сам орган со стороны окружающей среды, и в том числе ее моторной активности (Pandolfino J.E. et al., 2005; Gregersen H., Christensen J., 2000).

Внутриполостная импедансометрия. Преимуществом оценки двигательной активности желудка методом внутриполостной импедансометрии, по сравнению с манометрическим методом, является возможность оценки перистальтики различных отделов желудка, не изменяя положение зонда. Кроме того, метод лишен недостатка манометрического исследования моторики, когда одновременное сокращение и расслабление соседних участков органа не изменяет суммарное внутриполостное давление и, как следствие, не фиксируется. В отличие от манометрического метода, внутриполостная реография регистрирует изменение объема межэлектродного пространства зонда (Саблин О.А., Гриневич В.Б. и др., 2002), исследуются сила и напряженность, а не давление, произведенное сокращениями, что, безусловно, важнее (Gregersen H., Kassab G., 1996; Gregersen H., Liao D., 2006). Однако при возможности надо использовать комбинации методов для получения более качественной информации, так, наиболее предпочтительной комбинацией является использование баллонного и импедансного методов (Gregersen H., 2006).

Исследование двигательной активности желудка проводится на частоте 10 кГц. Метод реографии позволяет регистрировать моторику желудка, верифицировать фазы мигрирующего межпищеварительного моторного комплекса, оценивать частоту и интенсивность сокращений желудка, исследовать антродуоденальную манометрию (Ступин В.А., 2009).

Внутриполостная реография позволяет исследовать сократительную активность желудка по двум параметрам: по ритму перистальтики и по глубине перистальтической волны, отражающей состояние тонуса желудка и спастичности (Корниенко Е.А., Дмитриенко М.А. и др., 2006). Кроме того, импедансометрия позволяет исследовать эвакуаторную функцию желудка. Для этого к интрагастральному импедансометрическому зонду прикрепляется трубка диаметром 1 мм для введения через нее жидкости. Зонд вводится в желудок и по трубке инфузируется изотонический раствор, двумя одинаковыми порциями по 200 мл. Между их введением проводится реоплетизмография в автоматическом режиме на частоте 10 и 200 кГц.

При исследовании оценивается степень снижения импеданса за счет увеличения площади электропроводной среды вокруг электродов. По мере эвакуации жидкости из желудка импеданс возрастает. Для оценки скорости опорожнения желудка используется время полуэвакуации (время, при котором импеданс возрастает до уровня, определяемого при введении 50% жидкости). Подобные исследования можно также проводить с углеводным, белковым и жировым завтраками, а также отслеживать эффективность применения тех

или иных лекарственных препаратов, влияющих на моторную активность органа (Gregersen H., Christensen J., 2000; Gregersen H., 2002).

В целом импедансометрия обеспечивает более подробную информацию о состоянии моторной активности желудка, чем обычная манометрия. Данный метод отражает контрактильную способность органа, эластичность стенок, упругие свойства и их изменения при различных патологических состояниях.

Ультразвуковой метод. Для исследования моторной активности полых органов, в частности желудка, в настоящее время предложено использование *ультразвукового исследования*, в том числе эндоскопического ультразвукового исследования (ЭУЗИ), позволяющего исследовать упруго-эластические свойства стенки органа в процессе его моторной деятельности (Kimmey M.V. et al., 1989; Odegaard S. et al., 1992). Ультрасонография, являясь более чувствительным методом, чем манометрия (Hveem K. et al., 1995), может обеспечить и качественный, и количественный анализ моторики желудка, оценить качественные и количественные показатели желудочных сокращений и их распространения (Bateman D.N. et al., 1977; Gilja O.H. et al., 2007; Wedmann B. et al., 1995; Ahluwalia N.K. et al., 1994; Hausken T. et al., 1991; Hausken T., Berstad A., 1992; Holt S. et al., 1980). Анализу подвергаются такие показатели, как частота и амплитуда сокращений. Ультразвуковое исследование в диапазоне 7–15 МГц позволяет детально исследовать изменения желудочной стенки в процессе ее перистальтических движений (Gregersen H. et al., 1999). Особое значение имеют перспективы использования новых трехмерных и комбинированных методик (трансабдоминальное ультразвуковое исследование и синхронный с ним баллонный метод дистензии полого органа, например антрального отдела желудка) исследования моторики с компьютерным анализом данных (Arslan G. et al., 2002; Gregersen H. et al., 2006; Hveem K. et al., 2001). Использование трехмерных (3D) методик позволяет исследовать также объем органов в процессе моторной активности (Martens D. et al., 1997; 2004; Gilja O.H. et al., 1999; Molin S. et al., 1999; Odegaard S. et al., 1999). Новым в данной методике является появившаяся возможность отображения параметров напряжения — Strain rate imaging (SRI), позволяющая оценить степень деформации биологической ткани в процессе моторной активности (Gregersen H., Matre K., 2005; Gilja O.H. et al., 2002). Так, например, с помощью данного показателя становится возможной оценка контрактивной активности мышечного слоя стенки желудка (Heimdal A., Gilja O.H., 2005; Camilleri M. et al., 1991), не только в целом, но по слоям (циркулярному, продольному) в отдельности (техника 2D-изображения). Данный метод быстро развивается.

Билиметрия — метод диагностики ДГР и дуоденогастроэзофагеального рефлюкса, основанный на интраорганной спектрофотометрии рефлюктата. В содержимом ДПК, заброшенном в желудок и/или пищевод, присутствует билирубин, имеющий при спектрофотометрии характерный пик абсорбции на длине волны 453 нм в пределах видимого светового спектра. Для исследования используют специальный фиброоптический зонд и оптоэлектронную систему, которая рассчитывает поглощение излучаемого света на соответствующей длине волны (453 нм). Степень абсорбции прямо пропорциональна концентрации билирубина в просвете органа. Для проведения данно-

го исследования фирмой Medtronic выпускается аппарат «Билитек 2000», позволяющий проводить длительное 24-часовое мониторирование дуоденогастропищеводных рефлюксов в амбулаторных условиях. Возможна одновременная графическая регистрация показателей билирубина и рН, для чего применяют специальные рН-катетеры. Одновременная запись показателей билиметрии и рН позволяет выявить кислотные, желчные и смешанные рефлюксы в пищевод (Корниенко Е.А., Дмитриенко М.А. и др., 2006).

3.2.11. Комбинированные методы исследования функциональных параметров гастродуоденальной зоны

Перечисленные методы диагностики органических и функциональных изменений в органах ЖКТ, и в частности в гастродуоденальной зоне, являясь высокоинформативными, тем не менее по отдельности не дают исчерпывающей интегральной информации о норме или патологии в гастродуоденальной зоне. При этом в данной зоне протекают процессы, взаимовлияющие друг на друга, взаимозависимые. В этой связи исследователями проводится постоянный поиск и создание комбинированных методов одновременного исследования функций органов пищеварительного тракта.

Еще в 1959 г. В.В. Париным была создана радиокапсула, способная регистрировать одновременно целый комплекс физиологических параметров ЖКТ человека. Радиокапсула, проглатываемая пациентом, при продвижении по ЖКТ передавала информацию о величине рН, температуре и давлении в том отделе пищеварительного тракта, где находилась в настоящий момент. Прибор мог регистрировать состояние тонуса желудка, кишечника, силу перистальтических движений, скорость транзита содержимого по кишечнику. В последнее время появились приборы подобного типа с возможностью видеонаблюдения за состоянием слизистой органов ЖКТ.

Проблема одновременного получения информации, расчета корреляционных зависимостей по физиологическим параметрам того или иного отдела ЖКТ постоянно стоит перед исследователями ЖКТ. Важно проведение комплексного исследования и в клинических условиях, когда необходимо проводить подбор рациональной лекарственной терапии и немедикаментозных средств, оценивать их эффективность в динамике.

В разное время было предложено много различных комбинаций приборов, аппаратов и методик комплексной диагностики. Большое внимание данному направлению было уделено и на нашей кафедре. Так, в конце 80-х, начале 90-х годов нами совместно с Запорожским институтом усовершенствования врачей им. М. Горького под руководством Л.П. Воробьева и В.Н. Медведева и при непосредственном участии Ю.И. Решетилова, И.В. Маева, А.А. Самсонова, А.О. Занланова и И.Н. Никушкиной проводились исследования и разработка метода одномоментных исследований функции верхнего отдела ЖКТ у пациентов с патологией гастродуоденальной зоны.

В основе разрабатываемых методик лежало модифицированное зондирование пищевода, желудка и ДПК. Для решения задачи был создан универ-

сальный многоканальный зонд, с помощью которого становилось возможным одновременное исследование рН пищевода, тела, антрального отдела желудка и проксимального отдела ДПК. Зонд имел также три канала для исследования внутриполостного давления и моторной функции пищевода, желудка и ДПК методом открытого катетера. Кроме того, в конструкции зонда предусматривались два электрода для записи реограмм, которые использовались для изучения кровотока в слизистой, а также канал для забора содержимого ДПК и желудка.

Применение данного зонда для внутриполостных исследований позволяло за 3–5 ч исследования получить следующую информацию:

- выявить типы эзофагогастродуоденодискинезий;
- выявить типы эзофагогастродуоденотоний;
- изучить межпищеварительную и пищеварительную моторику;
- изучить биоэлектрическую активность пищевода, желудка и ДПК;
- исследовать кровотоки в слизистой оболочке пищевода, желудка и ДПК;
- изучить КФЖ (рН в базальную и стимулированную фазы);
- диагностировать наличие дуоденогастрального и гастроэзофагеального рефлюкса;
- исследовать время ощелачивания химуса ДПК;
- получить для исследования желудочный сок (или секрет двенадцатиперстной кишки).

Полученную информацию обрабатывали при помощи ЭВМ.

В результате использования данного исследовательского комплекса стало возможным получить объективную и комплексную информацию о функционировании гастродуоденальной системы в один день исследования, без повторных зондирований, что позволяло быстро поставить диагноз и назначить адекватную терапию. Применение комплекса позволило расширить наши знания по особенностям интрагастродуоденального давления в межпищеварительный период у здоровых людей. Так, обнаружено, что у здоровых людей интрагастродуоденальное давление в межпищеварительный период является двухфазным, а также зависит от амплитудных (силовых) характеристик и от фазной гастродуоденальной активности: у здоровых людей во II и III фазу моторики оно снижается, а в I фазу межпищеварительной моторики — повышается. У больных с ЯБДПК и при непрерывном, интенсивном кислотообразовании значительно чаще отмечается гипермоторная дискинезия желудка и ДПК с повышением внутриполостного давления в обе фазы. Обнаружено также, что высокий пластический тонус желудка и ДПК может сочетаться с гипомоторной дискинезией. У больных хроническим АГ со сниженным кислотообразованием, равно как и у больных с хроническим холециститом и хроническим панкреатитом, внутриполостное давление в ДПК оказалось сниженным в обе фазы межпищеварительной моторики, а в желудке сниженным только в фазу покоя. В фазу активности ЖКТ внутриполостное давление, как правило, повышалось.

Оценка эффективности применения лекарственных препаратов, направленных на коррекцию моторных расстройств во время исследований (острые лекарственные пробы), показала хороший эффект неостигмина метилсуль-

фата и метоклопрамида у больных с гипомоторными дискинезиями желудка и ДПК, а также метоциния йодида (метацина^А) у пациентов с гиперкинетическими расстройствами моторики.

В настоящее время несомненный интерес в плане проведения комплексных исследований функций ЖКТ представляют мультипараметрические системы, в частности системы, производимые фирмой Medtronic Functional Diagnostics A/S (Дания) — MicroDigitrapper и PC Polygraf.

Мультипараметрическая система PC Polygraf представляет стационарную систему, работающую в режиме реального времени, позволяющую одновременно регистрировать и оценивать следующие функции ЖКТ:

- измерение внутриполостного давления (пищеводного, желудочного, тонко- и толстокишечного, внутрипузырного и т.д.);
- проведение электромиографии;
- проведение электрогастрографии;
- исследование дыхания;
- исследование акта глотания.

Кроме того, система предусматривает совмещение указанных исследований с рентгеновскими и эндоскопическими процедурами.

Полученные данные обрабатываются с помощью специальных программ, автоматически, по различным пользовательским методикам, характеристики которых можно изменять в зависимости от поставленных задач.

Прибор MicroDigitrapper представляет собой систему для мультипараметрического мониторинга, позволяющего за 24 ч исследования одновременно оценить в режиме реального времени:

- кислотообразование в желудке методом рН-метрии;
- моторику пищевода, желудка, тонкой и толстой кишки методом электрогастрографии;
- деятельность сердца методом мониторинга электрокардиографии;
- других функций (всего 8 каналов записи).

Вся полученная информация анализируется автоматически, рассчитываются корреляционные зависимости данных моторики и рН, проводится графический анализ моторной активности пищевода, перистальтический анализ (процент перистальтических и неперистальтических сокращений во время сна, принятия пищи и т.д.), проводится оценка эффективности перистальтики, полный анализ рН. Отдельно возможно проанализировать состояние антродуоденального отдела ЖКТ и тонкой кишки (частотный анализ сокращений, двигательный индекс и скорость распространения перистальтических волн), полный анализ электрогастрограмм.

Кроме этого, фирма выпускает системы для суточного мониторинга рН в различных отделах ЖКТ длительностью до 96 ч со встроенной программой оценки состояния нижнепищеводного сфинктера, а также оценки желчного рефлюкса в процентах количества желчи в рефлюксном содержимом (Bilitec, 2000).

В настоящее время имеются и отечественные аппараты для комплексного исследования кислотообразующей и моторной функций органов ЖКТ. Одним из перспективных приборов является комплекс «Гастролог», разработанный

конструкторским бюро ОАО «Завод «Радиоприбор» совместно с Российской военно-медицинской академией, Санкт-Петербургской государственной медицинской академией и другими ведущими медицинскими учреждениями (Корниенко Е.А., Дмитриенко М.А. и др., 2006).

ЛИТЕРАТУРА

- Аругюнов А.Г., Филатов В.И., Бурков С.Г. Перспективы позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) в гастроэнтерологии. Материалы IX Российской гастроэнтерологической недели // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2003. — № 5, публ. 556. — С. 151.
- Бабак О.Я., Зеленая О.Я. Хеликобактерная инфекция и железодефицит. Современное состояние проблемы // Сучасна гастроентерологія. — 2005. — № 6 (26). — С. 82–85.
- Бацков С.С. Ультразвуковой метод исследования в гастроэнтерологии. — СПб., 1995. — 182 с.
- Белоусов А.С., Леонтьева Г.В., Туманян М.А. и др. Нарушения микроциркуляции и гомеостаза у больных язвенной болезнью по данным морфологического исследования // I Всесоюзная конф. «Поражение сосудистой стенки и гемостаз». — Полтава, 1981. — С. 24–25.
- Блок Б., Шахшаль Г., Шмидт Г. Гастроскопия: Учебное пособие: Пер. с нем. / Под общ. ред. И.В. Масва, С.И. Емельянова — М.: МЕДпресс-информ, 2007. — 216 С.
- Бурков С.Г. Ультразвуковая диагностика заболеваний желудочно-кишечного тракта // Врач. — 1997. — № 1. — С. 16–18.
- Быстровская Е.В., Ильченко А.А., Орлова Ю.Н. Эндоскопическая ультрасонография (ЭУЗИ), опыт применения 137 исследований. Материалы VII Российской гастроэнтерологической недели // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2001. — № 5, публ. 453. — С. 125.
- Бычков Ю.П., Черноморская О.Д. Ультразвуковое трансабдоминальное исследование желудочно-кишечного тракта // Экспер. и клин. гастроэнтерол. — 2002. — № 4. — С. 98–102.
- Василенко В.Х. Современные методы исследования в гастроэнтерологии. — М.: Медицина. 1979. — 400 с.
- Васильев Ю.В. Эндоскопическая диагностика некоторых поражений органов дуоденопанкреатической зоны: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1973. — 27 с.
- Васильев Ю.В. Тошнота и рвота // Consilium Medicum. Гастроэнтерология. — 2002. — Вып. 1. — С. 3–5.
- Витебский Я.Д. Позтажная манометрия: Тез. докл.: Курганская обл. науч.-практ. конф. врачей. — Курган, 1973. — С. 107–109.
- Витебский Я.Д. Суетин Г.Н. Позтажная манометрия и ее диагностическое значение. Методические рекомендации. — Курган, 1985. — 23 с.
- Волкова Н.В., Сысолятин А.А. Оценка моторно-эвакуаторной функции ДПК при нарушениях ее моторной функции // Хирургия. — 1983. — № 4. — С. 101–106.
- Газимагомедова С.А. Возможности первичного выявления патологии желудка в ходе ультразвукового исследования брюшной полости // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2007. — Т. XVII, № 1. — С. 78–83.

Геллер Л.И., Петренко В.Ф., Петрова И.П. Использование синхронной электрогастрографии и электроманометрии в оценке действия фармакологических препаратов на моторную функцию желудка и ДПК в клинических условиях // Современные вопросы электрогастрографии. — Новосибирск: Наука, 1975. — С. 62–66.

Голованова Е.С., Высокова О.Л., Аминова А.И., Никитин В.В. Новое в диагностике моторно-тонических и эвакуаторных нарушений проксимальных отделов желудочно-кишечного тракта и их коррекция дцетелом и мотилиумом. Материалы IX Российской гастроэнтерологической недели // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2003. — № 5, публ. 577. — С. 157.

Головкин С.П., Битунов М.В. Инструментальная оценка интенсивности вегетативного болевого синдрома у больных дуоденальной язвой // Экспер. и клин. гастроэнтерол. — 2003. — № 5. — С. 134.

Горшков В.А. Проблемы функционального исследования желудка в современной гастроэнтерологии // Экспер. и клин. гастроэнтерол. — 2002. — № 4. — С. 7–13.

Григорьев А.В. Желудочно-кишечный тракт как среда обитания бактерий. Раздел 1. Морфология желудочно-кишечного бактериального биотопа. — М.; Киев, 2004.

Григорьев П.Я. Диагностика и лечение ЯБ желудка и ДПК. — М.: Медицина, 1986. — 224 с.

Григорьев П.Я., Яковенко Э.П. Абдоминальные боли: этиология, патогенез, диагностика, врачебная тактика // Практикующий врач. — 2002. — № 1. — С. 39–41.

Григорьева Г.А., Даурова Н.В., Болдырева А.Г. Опыт использования эндоскопического и ультразвукового исследования в диагностике болезни Крона у детей и подростков // Актуальные вопросы эндоскопии и педиатрии: Сборник. — Горький, 1990. — С. 43–44.

Гриневиц В.Б., Успенский Ю.П. Эрозивные состояния гастродуоденальной области // Рос. мед. журн. — 1998. — № 3. — С. 149–153.

Дворяковский И.В. Эхография внутренних органов у детей. — М.: РАВУДПГ, 1996. — С. 455.

Доляр Д.Г. Пути повышения информационной эффективности эндоскопии верхних отделов пищеварительного тракта при опухолевой и неопухолевой патологии различных анастомозов: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1998. — 236 с.

Дудик Т.В. Сравнительная оценка диагностической ценности различных методов выявления и генетического типирования штаммов *Helicobacter pylori* у больных язвенной болезнью ДПК до и после эрадикационной терапии: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 2002.

Звягинцева Т.Д., Сергиенко Е.И. Дисбактериоз кишечника: клиническое значение и перспективы лечения // Экспер. и клин. гастроэнтерол. — 2003. — № 3. — С. 70–74.

Зякун А.М., Цодиков Г.В., Матевосов Д.Ю. и др. Использование неинвазивного ¹³C-уреазного дыхательного теста для выявления инфекции *Helicobacter pylori* у человека // Экспер. и клин. гастроэнтерол. — 2004. — № 1. — С. 44–56.

Ивашкин В.Т., Трухманов А.С. Болезни пищевода. — М.: Триада-Х, 2000.

Ивашкин В.Т., Шептулин А.А. Избранные лекции по гастроэнтерологии. — М.: Медпресс, 2001.

Ивашкин В. Т., Трухманов А. С., Маев И. В. Физиологические основы моторно-эвакуаторной функции пищеварительного тракта // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2007. — № 5. — С. 4–10.

Ивашкин В. Т., Исаков В. А. Основные положения II Маастрихтского соглашения: какие рекомендации по лечению заболеваний, ассоциированных с *H. pylori*, нужны в России? // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2001. — Т. XI, № 3. — С. 77–85.

Ивашкин В. Т., Прохорова А. М., Баранская Е. К., Лапшин А. В. Лазерный уреазный дыхательный тест в оценке результатов терапии *H. pylori*-ассоциированных заболеваний // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. — 2006. — Т. 16, № 2. — С. 79–83.

Ивашкин В. Т., Трухманов А. С. Эволюция представлений о роли нарушений двигательной функции пищевода в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2010. — Т. 20, № 2. — С. 13–19.

Ивашкин В. Т., Шептулин А. А. Методические рекомендации по обследованию и лечению больных с нарушениями двигательной функции желудка. — М.: РГА, 2008.

Исаков В. А. Язвенная болезнь ДПК, ассоциированная с *Helicobacter pylori*: диагностика, патогенез, лечение: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2000.

Казимирова А. А., Волосников Д. К., Бахарева Л. И. и др. Микробиоценоз желудка при хроническом гастрите у детей // Журн. микробиол. — 2007. — № 2. — С. 71–75.

Канаева Э. В., Скорнякова Т. И., Сальникова Д. П. Роль электрофизиологических исследований в диагностике заболеваний желудка на поликлиническом этапе. Материалы пленума ВНОГ. — Рига, 1986. — С. 219–221.

Климинский И. В., Мелентьева Е. В., Пузырева Т. А. Хирургическое лечение нарушений моторики // Тр. 2-го мед. ин-та, сер. Хирургия. — 1980. — Т. 138, вып. 29. — С. 40–43.

Козлов А. В., Евстратова Ю. С., Новикова В. П., Ткаченко Е. И., Хочинская О. Ю. Газоанализатор выдыхаемого воздуха «Helico Sense» как новое средство дыхательной диагностики хеликобактерной инфекции // Медицинская техника. — 2006. — Т. 40, № 3 — С. 44–46.

Колмакова О. З., Шептулин А. А. Тошнота и рвота: алгоритм диагностики и лечения // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол., — 2000. — № 4. — С. 28–33.

Комаров Ф. И., Шептулин А. А. Боли в животе // Клин. мед. — 2000. — № 1. — С. 46–50.

Корниенко Е. А., Дмитриенко М. А., Клочко О. Г., Нажиганов О. Н., Григорьев С. В., Мамаев Н. А. Неинвазивная диагностика инфекции *Helicobacter pylori* с помощью Хелик-аппарата // Вопр. дет. диетологии. — 2004. — Т. 2, № 1. — С. 50–51.

Корниенко Е. А., Дмитриенко М. А., Клочко О. Г. и др. Непрерывная регистрация концентрации аммиака в воздухе ротовой полости в диагностике инфекции *Helicobacter pylori* // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2003. — № 5, прил. 21. — Т. XIII. — С. 159.

Корниенко Е. А., Милейко В. Е., Дмитриенко М. А. и др. Методы оценки уреазной активности *in vivo* и *in vitro* и их место в диагностике инфекции *Helicobacter*

pylori // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2000. — № 2, прил. № 10. — Т. X. — с. 37.

Корниенко Е.А., Паролова Н.И. Сравнительная оценка эффективности современных методов диагностики инфекции *Helicobacter pylori* // Медлайн экспресс. — 2008. — № 2 (196). — С. 28–31.

Корниенко Е.А., Дмитриенко М.А., Никулин Ю.А. и др. Применение медицинской техники при функциональной диагностике в гастроэнтерологии: Учебно-методическое пособие. — СПб., 2006. — 104 с.

Корниенко Е.А., Дмитриенко М.А., Клочко О.Г., Нажиганов О.Н. Непрерывная цифровая регистрация концентрации аммиака в воздухе ротовой полости в диагностике инфекции *Helicobacter pylori* // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. — 2003. — № 2–3. — С. 80.

Коротько Г.Ф. Желудочное пищеварение в технологическом ракурсе // Кубан. науч. мед. вестн. — 2006. — № 7–8(88–89). — С. 17–22.

Коротько Г.Ф. Желудочное пищеварение. — Краснодар, 2007. — 256 С.

Коротько Г.Ф. Организация желудочного пищеварения // Вестн. хирург. гастроэнтерол. — 2006. — № 1. — С. 17–25.

Крумс Л.М. Хроническая диарея: патогенез и лечение // Экспер. и клин. гастроэнтерол. — 2002. — № 4. — С. 84–87.

Кудряшова Н.Е., Пахомова Г.В., Лебедев А.Г. Радионуклидная оценка эвакуаторной функции желудка и пассажа по кишечнику при острой непроходимости тонкой кишки // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2003. — № 4. — С. 37–43.

Кучерявый Ю.А. Особенности микроциркуляторных нарушений в гастродуоденальной слизистой при хронических эрозиях желудка: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 2002.

Лазебник Л.Б., Бордин Д.С., Машарова А.А. Современное понимание гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: от Генваля к Монреалю // Экспер. и клин. гастроэнтерол. — 2007. — № 5. — С. 4–10.

Лапина Т.Л. Современные подходы к лечению кислотозависимых и *H. pylori*-ассоциированных заболеваний // Клин. перспект. в гастроэнтерол., гепатол. — 2001. — № 1. — С. 21–26.

Левин М.Д. Двигательная функция желудка и луковицы ДПК. Рентгенологическое исследование. Рукопись деп. Во ВНИИМИ МЗ СССР № 9688–85. — Минск, 1985. — 19 с. — МРЖ. 1985. — разд. 6. № 8. Реф. 1694.

Лемешко З.А., Григорьева Г.А. Ультразвуковой метод исследования в диагностике заболеваний желудка и кишечника // Сов. мед. — 1985. — № 3. — С. 99–102.

Лемешко З.А. Дифференциальная диагностика ЯБ и злокачественных опухолей желудка при рутинном трансабдоминальном ультразвуковом исследовании // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2005. — Т. 15. № 3. — С. 52–56.

Лемешко З.А. Методическое ультразвуковое исследование брюшной полости // Клин. мед. — 1987. — № 2. — С. 134–141.

Лемешко З.А., Григорьева Г.А., Гурвич Р.Н. Ультразвуковое исследование кишечника // Клин. мед. — 1988. — № 6. — С. 89–94.

Лемешко З.А., Османова З.М. Ультразвуковая диагностика заболеваний желудка: руководство. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 80 с.

Лемешко З.А., Пиманов С.И. Ультразвуковая диагностика заболеваний желудка / Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Общая ультразвуковая диагностика / Под ред. В.В. Митькова. — М.: Видар, 2005. — Гл. 6. — С. 263–290.

Ливзан М.А., Костенко М.Б. Функциональная диспепсия и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: патофизиологический и клинический перекрест // Леч. врач. — 2012. — № 1.

Линденбратен Л.Д., Королук И.П. Медицинская рентгенология и радиология. — М., 1993. — С. 236–240.

Линевский Ю.В. К характеристике дискинетических нарушений различных отделов тонкой кишки у больных хроническими заболеваниями системы органов пищеварения. Материалы правления ВНОГ. — Рига, 1986. — С. 234–235.

Логинов А.С., Аруин Л.И., Ильченко А.А. Язвенная болезнь и *Helicobacter pylori*. Новые аспекты патогенетической терапии. — М., 1993. — 230 с.

Логинов А.С., Ильченко А.А., Селезнева Э.Я. Внутрижелудочная рН-метрия. Значение метода в терапии ЯБ // Рос. гастроэнтерол. журн. — 1996. — № 1. — С. 22–29.

Логинов А.С., Парфенов А.И. Болезни кишечника: Руководство для врачей. — М.: Медицина, 2000. — 632 с.

Лойтра А.А. Развитие желудка и 12-перстной кишки в пренатальном периоде онтогенеза человека: Дис. ... канд. мед. наук. — Черновцы, 1974. — 210 с.

Луцевич Э.В., Астапенко В.Г., Белов И.Н. Руководство по гастроинтестинальной эндоскопии. — Минск: Выш. шк., 1990. — 303 с.

Лялюкова Е.А., Ливзан М.А. Клиническое наблюдение пациентки с гастропарезом и дисплазией соединительной ткани // Леч. врач. — 2011. — № 11.

Маев И.В. Современные представления о заболеваниях желудочно-кишечного тракта, ассоциированных с *Helicobacter pylori* // Тер. арх. — 2006. — № 2. — С. 10–15.

Маев И.В., Горинов А.Н., Мешков В.М. и др. Оценка возможностей УЗ-исследования в диагностике патологии желудка // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол — 1999. — № 5, прил. 8. — С. 33.

Маев И.В., Казюлин А.Н., Кучерявый Ю.А., Черемшкин С.В. Особенности состояния микроциркуляции в слизистой желудка и функциональные нарушения моторики верхнего отдела желудочно-кишечного тракта при хронических эрозиях желудка. Материалы III терапевтического форума «Актуальные вопросы диагностики, лечения профилактики наиболее распространенных заболеваний внутренних органов». — Тюмень, 2002. — С. 72–73.

Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Н.Г. Симптом изжоги: привычный дискомфорт или серьезная проблема? // Фарматека. — 2011. — № 10. — С. 18–26.

Маев И.В., Самсонов А.А., Одинцова А.Н. и др. Перспективы применения нового прокинетики с двойным механизмом действия в терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Фарматека. — 2009. — № 2. — С. 34–39.

Максименков А.Н. Хирургическая анатомия живота. — Л.: Медицина, 1972. — С. 248–396.

Мамиев Б.Г. Различия хирургической анатомии ДПК и их прикладное значение (морфолого-клиническое исследование): Дис. ... канд. мед. наук. — Краснодар, 1963. — 275 с.

Маржатка З. Терминология, определения терминов и диагностические критерии в эндоскопии пищеварительного тракта / Эндоскопия пищеварительного

тракта: номенклатура OMEID (Всемирного общества дигестивной эндоскопии). — 3-е изд., перераб. и доп. — Нормед Верлаг, 1996. — 141 с.

Махакова Г.Ч., Дичева Д.Т., Логинов А.Ф., Чиджавадзе Г.С. Пролонгированная интрагастральная рН-метрия с проведением фармакологических проб как способ подбора разовой и суточной доз антисекреторных препаратов // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол., — 1999. — № 6. — С. 80–84.

Минушкин О. Н., Зверков И. В., Елизаветина Г.А. Язвенная болезнь. — М., 1995.

Мирзаев А.П. Дуоденальный стаз. — Л., 1976. — 175 с.

Михайлова А.Н. Лучевая диагностика в гастроэнтерологии: Руководство для врачей. — Минск, 1994. — С. 299–408.

Надирадзе И.Ш., Орджоникидзе Г.К., Самхарадзе И.В. Бульбарная микроскопия — экспресс-метод диагностики тромбгеморрагического синдрома. Актуальные проблемы гемостаза в клинической практике. — М.: Медицина, 1987. С. 42.

Нефедова Ю.В. Клинико-морфологическая оценка эффективности медикаментозной терапии хронических эрозий желудка: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1999. — 142 с.

Нечипай А.М., Кузьмин А.И., Будзинский А.А. и др. Эндоскопическая характеристика и семиотика патологических состояний большого дуоденального сосочка. Материалы VI Российской гастроэнтерологической недели / Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2000. — № 5, публ. 466. — С. 127.

Никифоров П.А. Методы гастроинтестинальной эндоскопии // Руководство по гастроэнтерологии / Под. ред. Ф.И. Комарова, С.И. Рапопорта. — М.: Медицинское информационное агентство, 2010. — С. 45–60.

Никифоров П.А. Место эндоскопии в современной гастроэнтерологии // Кремлевская медицина. Клин. вестн. — 2002. — № 1. — С. 41–43.

Новиков А.В., Солоха О.А. Нейропатическая боль: Обзорение по материалам журнала «The Lancet» // Неврол. журн. — 2000. — Т. 5, № 1. — С. 56–61.

Новиков А.В., Яхно Н.Н., Алексеев В.В. Комплексный регионарный болевой синдром при поражении периферических нервов. Клинические, патогенетические и терапевтические аспекты // Неврол. журн. — 1999. — Т. 4, № 5. — С. 7–11.

Овсянников В.И., Березина Т.П., Аношина А.А. Влияние активации холинергической системы тонкой кишки на ее сократительные реакции, вызванные серотонином // Физиол. журн. СССР. — 1985. — № 11. — С. 14–15.

Осипов Г.А., Парфенов А.И., Богомоллов П.О. Сравнительное хромато-масс-спектрометрическое исследование состава химических маркеров микроорганизмов в крови и биоптатах слизистой оболочки кишечника // Рос. гастроэнтерол. журн. — 2001. — № 1. — С. 54–69.

Осипов Г.А., Парфенов А.И., Верховцева Н.В. и др. Клиническое значение исследования микроорганизмов слизистой оболочки кишечника культурально-биохимическим и хромато-масс-спектрометрическим методами // Экспер. и клин. гастроэнтерол. — 2003. — № 3. — С. 59–67.

Парфенов А.И. Диарея // Рус. мед. журн. — 1998. — № 6. — С. 2–14.

Парфенов А.И. Энтерология. — М.: Триада-Х. 2002. — 724 с.

Парфенов А.И., Осипов Г.А., Богомоллов П.О. Дисбактериоз кишечника: новые подходы к диагностике и лечению // Consilium Medicum. — 2001. — Т. 3, № 6. — С. 270–272.

Парфенов А.И., Ручкина И.Н. Активатор местного иммунитета ГЕПОН в комплексной терапии дисбиотических нарушений кишечника // Экпер. и клин. гастроэнтерол. — 2003. — № 3. — С. 70–74.

Пасечников В.Д. Функциональная изжога — проявление неэрозивной рефлюксной болезни или нарушение висцерального восприятия в пищеводе? // Consilium Medicum. — 2003. — Т. 3, № 6. — С. 312–318.

Пасечников В.Д. Неэрозивная рефлюксная болезнь и функциональная изжога // Consilium Medicum. Provisor. — 2004. — Т. 4. — № 1. — С. 67–68.

Пахомова И.Г., Успенский Ю.П., Ткаченко Е.И. «Хелик-тест» — безопасный и эффективный метод диагностики инфекции *Helicobacter pylori*. 10-й Славяно-Балтийский научный форум «Санкт-Петербург — Гастро 2008» // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. — 2008. — № 2–3.

Пиманов С.И. Ультразвуковая диагностика пилородуоденального стеноза // Хирургия. — 1995. — № 3. — С. 14–16.

Плевокас П.Ю., Римкявичюс Р.А. Аспекты применения скользящих электродов для электромиографии желудочно-кишечного тракта. Материалы Респ. науч. конф. при участии ВНОГ. Современные тенденции развития теоретической и практической медицины. — Вильнюс, 1988. — С. 660–662.

Полуэктова В.А. Боль в животе при функциональных расстройствах кишечника // Клин. перспект. в гастроэнтерол., гепатол. — 2001. — № 2. — С. 27–33.

Прозоровский К.В., Пручанский В.С. Стандартизация и возможности транс-абдоминального ультразвукового исследования желудка и ДПК // Вестн. рентгенол. — 1996. — № 5. — С. 19–22.

Рапопорт С.И., Лакшин А.А., Ракитин Б.В., Трифонов М.М. рН-метрия пищевода и желудка при заболеваниях верхних отделов пищеварительного тракта / Под ред. Ф.И. Комарова. — М.: Медпрактика-М, 2005. — 208 с.

Рапопорт С.И., Шубина Н.А., Семенова Н.В. ¹³С-дыхательный тест в практике гастроэнтеролога. — М.: Медпрактика, 2007. — 135 с.

Решетиллов Ю.И. Изменения внутриполостного давления в желудке и ДПК при различных типах моторики // Тер. арх. — 1990. — № 2. — С. 46–48.

Романов В.А. Эндоскопический атлас. — М., 1996. — С. 113–142.

Романов В.А. Эндоскопический атлас. 2-е изд. — М., 2001.

Саблин О.Ф., Гриневич В.Б., Успенский Ю.П., Ратников В.А. Функциональная диагностика в гастроэнтерологии. Учебно-методическое пособие. — СПб., 2002. — 88 с.

Салова Л.М. Дуоденогастральный рефлюкс (клиника, диагностика, лечение): Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2000.

Сальман М.М. Нарушения моторной функции ДПК // Актуальные вопросы гастроэнтерологии. — М., 1975. — Вып. 8. — С. 203–206.

Самсонов А.А. Некоторые аспекты этиопатогенеза, клинико-функциональные, межорганные взаимоотношения у больных язвенной болезнью ДПК: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1996.

Соколов Л.К., Минушкин О.Н., Саврасов В.М., Терновой С.К. Клинико-инструментальная диагностика болезней органов гепато-панкреатодуоденальной зоны. — М.: Медицина, 1987. — С. 178–202.

Ступин В.А. Функциональная гастроэнтерология. Инструментальные методы исследования (пособие для врачей) — М.: Медпрактика-М, 2009. — 28 с.

Ступин В.А., Бутова В.А. Возможности эндоскопической диагностики хронической дуоденальной проходимости. Сб. науч. тр. 2 МОЛГМИ «Заболевания 12-перстной кишки» / Под ред. Ю.А. Нестеренко. — М., 1984. — С. 46–49.

Ступин В.А., Смирнова Г.О., Силуянов С.В. и др. Особенности гастро-дуоденальной моторики при ЯБ желудка и 12-перстной кишки. Материалы VII Российской гастроэнтерологической недели // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2001. — № 5, публ. 546. — С. 149.

Трошин А.В., Фирсов Е.Ф., Чухраев А.М. Клинико-рентгенологическая диагностика больших и гигантских язв ДПК // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2001. — № 6. — С. 79–81.

Фанарджян В.А. Рентгенодиагностика заболеваний пищеварительного тракта. — М., 1964. — Т. 2. — С. 4–32.

Федоров В.Д. Возможности современных методов диагностики болезней пищеварительного тракта // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2000. — Т. X, № 6. — С. 55–60.

Фишзон-Рысс Ю.И. Современные методы исследования желудочной секреции. — М.: Медицина, 1972. — 247 с.

Хавкин А.И., Бельмер С.В. Микроэкология кишечника: методы неспецифической коррекции // Дет. гастроэнтерол. и нутрициология. — 2003. — Т. 11, № 13. — С. 772–775.

Харитонов А.Ю., Смирнов И.Е., Кучеренко А.Г. и др. Эндотелиальная дисфункция при эрозивно-язвенных поражениях слизистой оболочки желудка у детей // Материалы XIV конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии». — М., 2010 — С. 850.

Харитонов А.Ю., Смирнов И.Е., Шавров А.А. и др. Современные технологии эндоскопической диагностики эрозивно-язвенных поражений верхнего отдела желудочно-кишечного тракта у детей // Рос. педиатр. журн. — 2010. — № 3. — С. 32–35.

Харитонов А.Ю., Шавров А.А., Смирнов И.Е., Лохматов М.М. Эндоскопическая диагностика эрозивно-язвенных повреждений слизистой оболочки желудка и ДПК // Материалы XIV конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии». — М., 2010. — С. 851.

Хважаев М.С. Использование трансабдоминального ультразвукового исследования в диагностике воспалительных, язвенных и опухолевых поражений желудка: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 2001.

Циммерман Я.С. Хронический гастрит и язвенная болезнь (очерки клинической гастроэнтерологии). Вып. первый. — Пермь: Перм. Гос. мед. академия, 2000. — 256 с.

Цодиков Г.В., Зякун А.М., Исаков В.А. и др. Совершенствование неинвазивного метода исследования уреазной активности *Helicobacter pylori* и внедрение его в клиническую практику // Вестн. Российской академии наук. — 2006. — № 2. — С. 35–41.

Чернякевич С.А. Моторная функция верхних отделов пищеварительного тракта в норме и при патологии // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1998. — № 2. — С. 33–39.

Чурин Б.В. Мониторный контроль внутриполостного давления в верхних отделах желудочно-кишечного тракта // Физиология человека. — 2000. — Т. 18, № 4. — С. 170–173.

Чурин Б.В., Тимченко А.В. Фронт двигательной активности в процессе периодической деятельности пищеварительного тракта у здоровых и больных язвенной болезнью // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2001. — Т. XI, № 2. — С. 38–43.

Шварц С., Шайерс Д., Спенсер Ф. Руководство по хирургии. — СПб., 1999. — 479 с.

Шептулин А.А. Нарушения двигательной функции желудка и современные возможности их патогенетической терапии // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2007. — № 5. — С. 49–53.

Шептулин А.А., Киприанис В.А. Диагностика и лечение инфекции *Helicobacter pylori*: основные положения согласительного совещания «Маастрихт-3» (по материалам Всемирного конгресса гастроэнтерологов в Монреале и Европейской недели гастроэнтерологов в Копенгагене) // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. — 2006. — Т. 16, № 2. — С. 88–92.

Шептулин А.А. Гастропатия, связанная с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов: факторы риска, лечение, профилактика // Клин. перспект. в гастроэнтерол., гепатол. — 2001. — № 1. — С. 27–31.

Шептулин А.А. Патофизиологические и клинические аспекты сочетания гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и функциональной диспепсии // Гастроэнтерология и гепатология: новости, мнения, обучение. — 2012. — № 2. — С. 15–17.

Шульпекова Ю.О., Ивашкин В.Т. Тошнота и рвота в гастроэнтерологической практике // Болезни органов пищеварения. — 2001. — Т. 3, № 1. — С. 28–32.

Щербаков И.Т., Леонтьева Н.И., Грачева Н.М. и др. Сопоставление результатов диагностики хеликобактерной инфекции бактериоскопическим и некоторыми экспресс-методами. 10-й Славяно-Балтийский научный форум «Санкт-Петербург — Гастро 2008» // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. — 2008. — № 2–3.

Щербинина М.Б. Изжога как ведущий симптом патологии пищевода. Новости медицины и фармации. — № 390 (гастроэнтерология). — С. 7–9.

Эндоскопическая диагностика и лечение заболеваний органов желудочно-кишечного тракта. Методические рекомендации // Разработаны Б.Х. Самедовым и др. — СПб.: Компания «IPSEN». Комитет по здравоохранению правительства Санкт-Петербурга. Военно-медицинская академия, 2006. — 178 с.

Ющук Н.Д., Маев И.В., Гуревич К.Г. Иммуитет при геликобактерной инфекции // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2002. — Т. XII, № 3. — С. 37–45.

Ющук Н.Д., Маев И.В., Гуревич К.Г., Бродов Л.Е. Современные принципы лечения диареи // Тер. арх. — 2002. — № 2. — С. 73–78.

Яковлев С.В. Антимикробная терапия. — М.: Медицина, 1997.

Abdalla E.K., Pisters P.W. Staging and preoperative evaluation of upper gastrointestinal malignancies // Semin. Oncol. — 2004. — Vol. 31. — P. 513.

Abell T.L., Camilleri M., Donohoe K. et al. Consensus recommendations for gastric emptying scintigraphy. A joint report of the Society of Nuclear Medicine and The American Neurogastroenterology and Motility Society // Am. J. Gastroenterol. — 2008. — Vol. 103. — P. 753–763.

Ahluwalia N.K., Thompson D.G., Mamtora H. et al. Evaluation of human postprandial antral motor function using ultrasound // Am. J. Physiol. — 1994. — Vol. 266. — P. G517.

Akahoshi K., Chijiwa Y., Tanaka M. et al. Endosonography probe-guided endoscopic mucosal resection of gastric neoplasms // *Gastrointest. Endosc.* — 1995. — Vol. 42. — P. 248.

Alcarawi M., Bagi M.E., Mohamed A.E. Transcutaneous ultrasound of gastric pathology // *Digestion.* — 1998. — Vol. 59 (suppl. 3). — P. 543.

Andresen V., Camilleri M. Challenges in drug development for functional gastrointestinal disorders. Part I: Functional dyspepsia // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2006. — Vol. 18. — P. 346.

Annibale B., Capurso G., Martino G. et al. Iron deficiency anaemia and *Helicobacter pylori* infection // *Int. J. Antimicrob. Agents.* — 2000. — Vol. 16, N 4. — P. 515–524.

Annibale B., Marignani M., Monarca B. et al. Reversal of iron deficiency anemia after *Helicobacter pylori* eradication in patients with asymptomatic gastritis // *Ann. Intern. Med.* — 1999. — Vol. 131. — P. 668–740.

Arnold D.M., Bernotas A., Nazi I. et al. Platelet count response to *H. pylori* treatment in patients with immune thrombocytopenic purpura with and without *H. pylori* infection: a systematic review // *Haematologica.* — 2009. — Vol. 94. — P. 850e6.

Arocena M.G., Barturen A., Bujanda L. et al. MRI and endoscopic ultrasonography in the staging of gastric cancer // *Rev. Esp. Enferm. Dig.* — 2006. — Vol. 98. — P. 582.

Arslan G., Odegaard S., Elsayed S. et al. Food allergy and intolerance: response to intestinal provocation monitored by endosonography // *Eur. J. Ultrasound.* — 2002. — Vol. 15. — P. 29.

Atherton J.C. Non-endoscopic tests in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 1997. — Vol. 11 (Suppl. 1). — P. 11–20.

Axon A.T.R. Disinfection of endoscopic equipment // *Baillieres Clin. Gastroenterol.* — 1991. — Vol. 5. — P. 61.

Azpiroz F., Malagelada J.R. Physiological variations in canine gastric tone measured by an electronic barostat // *Am. J. Physiol.* — 1985. — Vol. 248. — P. G229.

Balthazar E.J. CT of the gastrointestinal tract: Principles and interpretation // *AJR Am. J. Roentgenol.* — 1991. — Vol. 156. — P. 23–32.

Balthazar E.J., Siegel S.E., Megibow A.J. et al. CT in patients with scirrhous carcinoma of the GI tract: imaging findings and value for tumor detection and staging // *AJR Am. J. Roentgenol.* — 1995. — Vol. 165. — P. 839.

Barabino A. *Helicobacter pylori* related iron deficiency anemia: a review // *Helicobacter.* — 2002. — Vol. 7, N 2. — P. 71–76.

Barbosa J.A.L., Maciel J., Vale A.C., Saraiva A.C. Endosonographic characteristics of perigastrointestinal lymph nodes studied ex-corpore // *Eur. J. Surg. Oncol.* — 2005. — Vol. 31. — P. 406–409.

Barlow W.J., Orlando R.C. The pathogenesis of heartburn in non-erosive disease: a unifying hypothesis // *Gastroenterology.* — 2005. — Vol. 128. — P. 771–778.

Basso D., Zambon C.F., Letley D.P. et al. Clinical relevance of *H. pylori* cagA and vacA gene polymorphisms // *Gastroenterology.* — 2008. — Vol. 135. — P. 91e9.

Bassotti G., Fratini M. Of tubes and men: studying manometrically the effects of laxatives on colonic motility // *Eur. J. Gastroenterol.* — 2001. — Vol. 13, N 6. — P. 631–636.

Bateman D.N., Leeman S., Metreweli C., Willson K. A noninvasive technique for gastric motility measurement // *Br. J. Radiol.* — 1977. — Vol. 50. — P. 526.

Bennink R., Pecters M., Van den Maegdenbergh V. et al. Evaluation of small-bowel transit for solid and liquid test meal in healthy men and woman // *Eur. J. Nucl. Med.* — 1999. — Vol. 26, N 12. — P. 1560–1566.

Berg G., Bode G., Blettner M. et al. *Helicobacter pylori* infection and serum ferritin: A population-based study among 1806 adults in Germany // Am. J. Gastroenterol. — 2001. — Vol. 96. — P. 1014–1024.

Bhandari S., Shim C.S., Kim J.H. et al. Usefulness of three-dimensional, multidetector row CT (virtual gastroscopy and multiplanar reconstruction) in the evaluation of gastric cancer: a comparison with conventional endoscopy, EUS, and histopathology // Gastrointest. Endosc. — 2004. — Vol. 59. — P. 619.

Bik E.M., Eckburg P.B., Gill S.R. et al. Molecular analysis of the bacterial microbiota in the human stomach // Proc. Natl Acad. Sci. USA. — 2006. — Vol. 103. — P. 732–737.

Bingham J.R., Ingelfinger F.J., Smithwick R.H. The effect of sympathectomy on abdominal pain in man // Gastroenterology. — 1950. — Vol. 15. — P. 18.

Bini E.J. *Helicobacter pylori* and iron deficiency anaemia: guilty as charged? // Am. J. Med. — 2001. — Vol. 111. — P. 495–502.

Birnie G.G., Quigley E.M., Clements G.B. et al. Endoscopic transmission of hepatitis B virus // Gut. — 1993. — Vol. 24. — P. 171.

Bjork J.T., Geenen J.E., Soergel K.H. et al. Endoscopic evaluation of large gastric folds: a comparison of biopsy techniques // Gastrointest. Endosc. — 1977. — Vol. 24. — P. 22.

Blair V., Martin I., Shaw D. et al. Hereditary diffuse gastric cancer: diagnosis and management // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2006. — Vol. 4. — P. 262.

Blank E., Frantzides C.T. Methods of assessing motility of the digestive system in children // Semin. Pediatr. Surg. — 1995. — Vol. 4, N 1. — P. 3–8.

Boeckxstaens G.E. Review article: the pathophysiology of gastroesophageal reflux disease // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2007. — Vol. 26. — P. 149–160.

Boeckxstaens G.E., Hirsch D.P., Kuiken S.D. et al. The proximal stomach and postprandial symptoms in functional dyspeptics // Am. J. Gastroenterol. — 2002. — Vol. 97. — P. 40.

Boneti C., McVay M.R., Kokoska E.R. et al. Ultrasound as a diagnostic tool used by surgeons in pyloric stenosis // J. Pediatr. Surg. — 2008 Jan. — Vol. 43, N 1. — P. 87–91; discussion 91.

Botet J.F., Lightdale C. Endoscopic sonography of the upper gastrointestinal tract // AJR Am. J. Roentgenol. — 1991. — Vol. 156. — P. 63.

Botet J.F., Lightdale C.J., Zauber A.G. et al. Preoperative staging of gastric cancer: comparison of endoscopic US and dynamic CT // Radiology. — 1991. — Vol. 181. — P. 426.

Bredenoord A.J., Chial H.J., Camilleri M. et al. Gastric accommodation and emptying in evaluation of patients with upper gastrointestinal symptoms // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2003. — Vol. 1. — P. 264.

Bronowicki J.P., Venard V., Botte C. et al. Patient-to-patient transmission of hepatitis C virus during colonoscopy // N. Engl. J. Med. — 1997. — Vol. 337. — P. 237.

Brugge W.R. Endoscopic ultrasonography: the current status // Gastroenterology. — 1998. — Vol. 115. — P. 1577.

Buéno L., Fioramonti J., Garcia-Villar R. Pathobiology of visceral pain: molecular mechanisms and therapeutic implications. III. Visceral afferent pathways: a source of new therapeutic targets for abdominal pain // Am. J. Physiol. — 2000. — Vol. 278. — P. G670.

Burton D.D., Kim H.J., Camilleri M. et al. Relationship of gastric emptying and volume changes after a solid meal in humans // Am. J. Physiol. — 2005. — Vol. 289. — P. 261.

Buy J.N., Moss A.A. Computed tomography of gastric lymphoma // AJR Am. J. Roentgenol. — 1982. — Vol. 138. — P. 859.

- Byrne M.F., Jowell P.S. Gastrointestinal imaging: endoscopic ultrasound // *Gastroenterology*. — 2002. — Vol. 122. — P. 1631.
- Cafazzo J.A., Theal J.J., Medad I., Rossos P.G. Digital video for the documentation of colonoscopy // *Gastrointest. Endosc.* — 2004. — Vol. 60. — P. 580.
- Caldarella M.P., Azpiroz F., Malagelada J.R. Antro-fundic dysfunctions in functional dyspepsia // *Gastroenterology*. — 2003. — Vol. 124. — P. 1220.
- Caletti G., Fusaroli P., Togliani T. et al. Endosonography in gastric lymphoma and large gastric folds // *Eur. J. Ultrasound*. — 2000. — Vol. 11. — P. 31.
- Calvet X., Lario S., Ramirez-Lazaro M.J. et al. Accuracy of monoclonal stool tests for determining cure of *Helicobacter pylori* infection after treatment // *Helicobacter*. — 2010. — Vol. 15. — P. 201e5.
- Camilleri M., Zinsmeister A.R., Greydanus M.P. et al. Towards a less costly but accurate test of gastric emptying and small bowel transit // *Dig. Dis. Sci.* — 1991. — Vol. 36. — P. 609.
- Camilleri M. New imaging in neurogastroenterology: an overview // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2006. — Vol. 18. — P. 805.
- Camilleri M., Hasler W., Parcman H. et al. Measurement of gastrointestinal motility in the GI laboratory // *Gastroenterology*. — 1998. — Vol. 115. — P. 747–762.
- Cammarota G., Martino A., Pirozzi G.A. et al. Direct visualization of intestinal villi by high-resolution magnifying upper endoscopy: a validation study // *Gastrointest. Endosc.* — 2004. — Vol. 60. — P. 732.
- Carrascosa P., Capunay C., Ulla M. et al. Elevated gastric lesions: virtual gastroscopy // *Abdom. Imaging*. — 2006. — Vol. 31. — P. 261.
- Chen C.H., Yang C.C., Yeh Y.H. Preoperative staging of gastric cancer by endoscopic ultrasound: the prognostic usefulness of ascites detected by endoscopic ultrasound // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2002. — Vol. 35. — P. 321.
- Chen M.J., Wu D.C., Ko Y.C. et al. Personal history and family history as a predictor of gastric cardiac adenocarcinoma risk: a case-control study in Taiwan // *Am. J. Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 99. — P. 1250e7.
- Chial H.J., Camilleri M., Burton D. et al. Selective effects of serotonergic psychoactive agents on gastrointestinal functions in health // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2003. — Vol. 284. — P. G130–G137.
- Choe Y.H., Kim S.K., Hong Y.C. The relationship between *Helicobacter pylori* infection and iron deficiency: seroprevalence study in 937 pubescent children // *Arch. Dis. Child.* — 2003. — Vol. 88, N 2. — P. 178–183.
- Choe Y.H., Kwon Y.S., Jung M.K. et al. *Helicobacter pylori*-associated iron-deficiency anaemia in adolescent female athletes // *J. Pediatr.* — 2001. — Vol. 139. — P. 100–104.
- Chun Y.S., Lindor N.M., Smyrk T.C. et al. Germline E-cadherin gene mutations: is prophylactic total gastrectomy indicated? // *Cancer*. — 2001. — Vol. 92. — P. 181e7.
- Chung H.W., Noh S.H., Lim J.B. Analysis of demographic characteristics in 3242 young age gastric cancer patients in Korea // *World J. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 16. — P. 256e63.
- Cisco R.M., Norton J.A. Hereditary diffuse gastric cancer: surgery, surveillance and unanswered questions // *Future Oncol.* — 2008. — Vol. 4. — P. 553e9.
- Corazziari E., Shaffer E.A., Hogan W.J. et al. Functional disorders of the biliary tract and pancreas // *Gut*. — 1999. — Vol. 45 (Suppl. II). — P. 48–54.
- Corsetti M., Gevers A.M., Caenepeel P., Tack J. The role of tension receptors in colonic mechanosensitivity in humans // *Gut*. — 2004. — Vol. 53. — P. 1787.

Cremins J.E., McNally P.R. Обследование пациентов с острой болью в животе. Секреты гастроэнтерологии. — М.; СПб.: БИНОМ, 1998. — С. 542–550.

Cremonini F., Mullan B.P., Camilleri M. et al. Performance characteristics of scintigraphic transit measurements for studies of experimental therapies // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2002. — Vol. 16. — P. 1781.

Crowell M.D. Role of serotonin in the pathophysiology of the irritable bowel syndrome // *Br. J. Pharmacol.* — 2004 Apr. — Vol. 141, N 8. — P. 1285–1293.

De Schepper H.U., Cremonini F., Chitkara D., Camilleri M. Assessment of gastric accommodation: overview and evaluation of current methods // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2004. — Vol. 16. — P. 275.

De Vries A.C., Kuipers E.J. Epidemiology of premalignant gastric lesions: implications for the development of screening and surveillance strategies // *Helicobacter.* — 2007. — Vol. 12(Suppl. 2). — P. 22e31.

Deguchi R., Matsushima M., Suzuki T. et al. Comparison of a monoclonal with a polyclonal antibody-based enzyme immunoassay stool test in diagnosing *Helicobacter pylori* infection after eradication therapy // *J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 44. — P. 713e16.

Delgado-Aros S., Vella A., Camilleri M. et al. Effects of glucagon-like peptide-1 and feeding on gastric volumes in diabetes mellitus with cardio-vagal dysfunction // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2003. — Vol. 15. — P. 435.

Dent J. Pathogenesis of gastroesophageal reflux disease and novel options for its therapy // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2008. — Vol. 20 (Suppl. 1). — P. 91–102.

DeSchepper H., Camilleri M., Cremonini F. et al. Comparison of gastric volumes in response to isocaloric liquid and mixed meals in humans // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2004. — Vol. 16. — P. 567.

Dickey W. Iron deficiency, gastric atrophy and *Helicobacter pylori* // *Dig. Liver Dis.* — 2002. — Vol. 34. — P. 313–328.

Dinis-Ribeiro M., da Costa-Pereira A., Lopes C. et al. Magnificationchromoendoscopy for the diagnosis of gastric intestinal metaplasia and dysplasia // *Gastrointest. Endosc.* — 2003. — Vol. 57. — P. 498.

Diop S., Aouba A., Varet B. Reversal of iron deficiency anaemia after eradication of *Helicobacter pylori* infection // *Presse Med.* — 2004. — Vol. 33. — P. 1517–1525.

Distrutti E., Azpiroz F., Soldevilla A., Malagelada J.R. Gastric wall tension determines perception of gastric distention // *Gastroenterology.* — 1999. — Vol. 116. — P. 1035.

Doig P., Austin J.W., Trust T.J. The *Helicobacter pylori* 19.6-Kilodalton protein is an iron-containing protein resembling ferritin // *J. Bacteriol.* — 1993. — Vol. 175. — P. 557–617.

Doyle T.C., Dixon A.K. Pointers to the diagnosis of gastric lymphoma on computed tomography // *Australas. Radiol.* — 1994. — Vol. 38. — P. 176.

Drewes A.M., Pedersen J., Liu W. et al. Controlled mechanical distension of the human oesophagus: sensory and biomechanical findings // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2003. — Vol. 38. — P. 27–35.

Drossman D.A. Rome III: the new criteria: Review // *Chin. J. Dig. Dis.* — 2006. — Vol. 7, N 4. — P. 181–185.

Dufour C., Brisigotti M., Fabretti G. et al. *Helicobacter pylori* gastric infection and sideropenic refractory anemia // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 1993. — Vol. 17. — P. 225–232.

Dwyer D.M., Klein E.G., Istre G.R. et al. *Salmonella newport* infections transmitted by fiberoptic colonoscopy // *Gastrointest. Endosc.* — 1987. — Vol. 33. — P. 84.

Eigler F.W. Schmerz und acutes Abdomen // Gastroenterologie / Hrsg. H. Goebell. — Munchen, 1992. — S. 113–122.

Ekstrom A.M., Held M., Hansson L.E. et al. *Helicobacter pylori* in gastric cancer established by CagA immunoblot as a marker of past infection // Gastroenterology. — 2001. — Vol. 121. — P. 784e91.

Elson C.O., Hattori K., Blackstone M.O. Polymicrobial sepsis following endoscopic retrograde cholangiopancreatography // Gastroenterology. — 1975. — Vol. 69. — P. 507.

Eriksson B., Bergstrom M., Lilja A. et al. Positron emission tomography (PET) in neuroendocrine gastrointestinal tumors // Acta Oncol. — 1993. — Vol. 32. — P. 189.

Ezzeddine D., Ezzeddine B., McKenzie R., Bhutani M.S. Virtual gastroscopy: initial attempt in North American patients // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2006. — Vol. 21. — P. 219.

Fagundes R.B., Melo C.R., Putten A.C. et al. p53 Immunoexpression: an aid to conventional methods in the screening of precursor lesions of squamous esophageal cancer in patients at high-risk? // Cancer Detect. Prev. — 2005. — Vol. 29. — P. 227.

Falk G.W. Cytology in Barrett's esophagus // Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am. — 2003. — Vol. 13. — P. 335.

Farthing M.J. Diarrhoea: a significant world wide problem // Int. J. Antimicrob. Agents. — 2000. — Vol. 14. — P. 65–69.

Fauchere R.A., Charlier-Bret N., Courillon-Mallet A. et al. Evaluation comparative de 29 troussees commercialises pour le diagnostic serologique de l'infection par *Helicobacter pylori*: etude multicentrique du Groupe d'etude Francais des Helicobacters (GEFH) // Feuillet de Biologie. — 2011. — Vol. 298. — P. 25e32.

Favier C.F., Vaugham E.E., De Vos V.M., Akkermans A.D.L. Molecular monitoring of succession of bacterial communities in human neonates // Appl. Environ. Microbiol. — 2002. — Vol. 68, N 1. — P. 219–226.

Feldman R.A., Deeks J.J., Evans S.J. Multi-laboratory comparison of eight commercially available *Helicobacter pylori* serology kits. *Helicobacter pylori* Serology Study Group // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. — 1995. — Vol. 14. — P. 428e33.

Figueiredo C., Machado J.C., Pharoah P. et al. *Helicobacter pylori* and interleukin 1 genotyping: an opportunity to identify high-risk individuals for gastric carcinoma // J. Natl Cancer Inst. — 2002. — Vol. 94. — P. 1680e7.

Figura N. *Helicobacter pylori* exotoxins and gastroduodenal diseases associated with cytotoxic strain infection // Aliment. Pharmacol. Ther. — 1996. — Vol. 10 (Suppl. 1). — P. 79–96.

Fischbach W., Goebeler-Kolve M.E., Greiner A. Diagnostic accuracy of EUS in the local staging of primary gastric lymphoma: results of a prospective, multicenter study comparing EUS with histopathologic stage // Gastrointest. Endosc. — 2002. — Vol. 56. — P. 696.

Fishman E.K., Urban B.A., Hruban R.H. CT of the stomach: spectrum of disease // Radiographics. — 1996. — Vol. 16. — P. 1035.

Fitzgerald R.C., Caldas C. Clinical implications of E-cadherin associated hereditary diffuse gastric cancer // Gut. — 2004. — Vol. 53. — P. 775e8.

Flohr T., Stierstorfer K., Raupach K. et al. Performance evaluation of a 64-slice CT system with z-flying focal spot // Rofo. — 2004. — Vol. 176. — P. 1803.

Fock K.M., Talley N., Moayyedi P. et al. Asia-Pacific consensus guidelines on gastric cancer prevention // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2008. — Vol. 23. — P. 351e65.

Food and Drug Administration. FDA-cleared Sterilants and High Level Disinfectants with General Claims for Processing Reusable Medical and Dental Devices. Available at <<http://www.fda.gov/cdrh/ode/germlab.html>>. Accessed September 2006.

Forbes K.J., Fang Z., Pennington T.H. Allelic variation in the *Helicobacter pylori* flagellin genes flaA and flaB: its consequences for strain typing schemes and population structure // *Epidemiol. Infect.* — 1995. — Vol. 114. — P. 257–266.

Ford A.C., Talley N.J., Schoenfeld P.S. et al. Efficacy of antidepressants and psychological therapies in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis // *Gut.* — 2009 Mar. — Vol. 58, N 3. — P. 367–378.

Foschi R., Lucenteforte E., Bosetti C. et al. Family history of cancer and stomach cancer risk // *Int. J. Cancer.* — 2008. — Vol. 123. — P. 1429e32.

Foxx-Orenstein A., Camilleri M., Stephens D., Burton D. Effect of somatostatin analog on gastric motor and sensory functions in healthy humans // *Gut.* — 2003. — Vol. 52. — P. 1555.

Friedrich M., Grady S.E., Wall G.C. Effects of antidepressants in patients with irritable bowel syndrome and comorbid depression // *Clin. Ther.* — 2010 Jul. — Vol. 32, N 7. — P. 1221–1233.

Froehlich J.M., Patak M.A., von Weymarn C. et al. Small bowel motility assessment with magnetic resonance imaging // *J. Magn. Reson. Imaging.* — 2005. — Vol. 21. — P. 370.

Fujii Y., Tanaka H., Kawasaki T. Preoperative oral granisetron for the prevention of postoperative nausea and vomiting after breast surgery // *Eur. J. Surg.* — 2001. — Vol. 167. — P. 184.

Fukuya T., Honda H., Kaneko K. et al. Efficacy of helical CT in Tstaging of gastric cancer // *J. Comput. Assist. Tomogr.* — 1997. — Vol. 21. — P. 73.

Fusaroli P., Caletti G. Endoscopic ultrasonography // *Endoscopy.* — 2003. — Vol. 35. — P. 127.

Gaensler E.H.L., Jeffrey R.B., Laing F.C., Townsend R.R. Sonography in patients with suspected acute appendicitis: value in establishing alternative diagnoses // *AJR Am. J. Roentgenol.* — 1989. — Vol. 152. — P. 49.

Ganpathi I.S., So J.B., Ho K.Y. Endoscopic ultrasonography for gastric cancer: does it influence treatment? // *Surg. Endosc.* — 2006. — Vol. 20. — P. 559.

Gao L., Nieters A., Brenner H. Cell proliferation-related genetic polymorphisms and gastric cancer risk: systematic review and meta-analysis // *Eur. J. Hum. Genet.* — 2009. — Vol. 12. — P. 1658e67.

Gao Y., Hu N., Han X. et al. Family history of cancer and risk for esophageal and gastric cancer in Shanxi, China // *BMC Cancer.* — 2009. — Vol. 9. — P. 269.

Genta R.M., Graham D.Y. Diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection // *Gastritis* / Eds D.Y. Graham, R.M. Genta, M.F. Dicson. — Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 1999. — P. 177–188.

Gershon M.D. Plasticity in serotonin control mechanisms in the gut // *Curr. Opin. Pharmacol.* — 2003. — Vol. 3. — P. 600–607.

Gershon M.D. Review article: serotonin receptors and transporters — roles in normal and abnormal gastrointestinal motility // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2004. — Vol. 20. — P. 3–14.

Gilja O.H., Hatlebakk J.G., Odegaard S. et al. Advanced imaging and visualization in gastrointestinal disorders // *World J. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 13. — P. 1408.

Gilja O.H., Hausken T., Berstad A., Odegaard S. Measurements of organ volume by ultrasonography // Proc. Inst. Mech. Eng. [H]. — 1999. — Vol. 213. — P. 247.

Gilja O.H., Hausken T., Odegaard S., Berstad A. Monitoring postprandial size of the proximal stomach by ultrasonography // J. Ultrasound. Med. — 1995. — Vol. 14. — P. 81.

Gilja O.H., Hausken T., Odegaard S., Berstad A. Ultrasonography and three-dimensional methods of the upper gastrointestinal tract // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2005. — Vol. 17. — P. 277.

Gilja O.H., Heimdal A., Hausken T. et al. Strain during gastric contractions can be measured using Doppler ultrasonography // Ultrasound Med. Biol. — 2002. — Vol. 28. — P. 1457.

Gilman A.G. (ed.). The Pharmacological Basis of therapeutics. — New York: McGraw-Hill, 1996.

Gisbert J.P., de la M.F., Abraira V. Accuracy of monoclonal stool antigen test for the diagnosis of *H. pylori* infection: a systematic review and meta-analysis // Am. J. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 101. — P. 1921e30.

Gisbert J.P., Pajares J.M. Review article: 13C-urea breath test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: a critical review // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2004. — Vol. 20. — P. 1001e17.

Glasgow R.E., Mulvihill S.J. Abdominal pain, including the acute abdomen // Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 6th ed./ Eds M. Feldman et al. — Philadelphia, 1998. — Vol. 1. — P. 80–89.

Godiwala T., Andry M., Agrawal N., Ertan A. Consecutive *Serratia marcescens* infections following endoscopic retrograde cholangiopancreatography // Gastrointest. Endosc. — 1988. — Vol. 34. — P. 345.

Goerres G.W., Stupp R., Barghouth G. et al. The value of PET, CT and in-line PET/CT in patients with gastrointestinal stromal tumours: long-term outcome of treatment with imatinib mesylate // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. — 2005. — Vol. 32. — P. 153.

Gossios K.J., Tsianos E.V., Demou L.L. et al. Use of water or air as oral contrast media for computed tomographic study of the gastric wall: comparison of the two techniques // Gastrointest. Radiol. — 1991. — Vol. 16. — P. 293.

Gregersen H., Barlow J., Thompson D. Development of a computercontrolled tensiometer for real-time measurements of tension in tubular organs // Neurogastroenterol. Motil. — 1999. — Vol. 11. — P. 109.

Gregersen H., Christensen J. Gastrointestinal tone // Neurogastroenterol. Motil. — 2000. — Vol. 12. — P. 501.

Gregersen H., Gilja O.H., Hausken T. et al. Mechanical properties in the human gastric antrum using B-mode ultrasonography and antral distension // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. — 2002. — Vol. 283. — P. G368.

Gregersen H., Hausken T., Yang J. et al. Mechanosensory properties in the human gastric antrum evaluated using B-mode ultrasonography during volume-controlled antral distension // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. — 2006. — Vol. 290. — P. G876.

Gregersen H., Kassab G. Biomechanics of the gastrointestinal tract // Neurogastroenterol. Motil. — 1996. — Vol. 8. — P. 277.

Gregersen H., Liao D. New perspectives of studying gastrointestinal muscle function // World J. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 12. — P. 2864.

Gregersen H., Matre K. The use of ultrasound in biomechanics // Basic and New Aspects of Gastrointestinal Ultrasonography / Eds S. Odegaard, O.H. Gilja, H. Gregersen. — Singapore: World Scientific, 2005.

Gregersen H. Biomechanics of the Gastrointestinal Tract. — London:Springer-Verlag, 2002.

Gregersen H. Standardization of barostat procedures // Dig. Dis. Sci. — 1998. — Vol. 43. — P. 1416.

Grimm H., Binmoeller K.F., Hamper K. et al. Endosonography for preoperative locoregional staging of esophageal and gastric cancer // Endoscopy. — 1993. — Vol. 25. — P. 224.

Grover M., Drossman D.A. Psychotropic agents in functional gastrointestinal disorders // Curr. Pharmacol. — 2008. — Vol. 8. — P. 715–723.

Guo J.-P., Maurer A.H., Fisher R.S., Parkman H.P. Extending gastric emptying scintigraphy from two to four hours detects more patients with gastroparesis // Dig. Dis. Sci. — 2001. — Vol. 46. — P. 24–29.

Habermann C.R., Weiss F., Riecken R. et al. Preoperative staging of gastric adenocarcinoma: comparison of helical CT and endoscopic US // Radiology. — 2004. — Vol. 230. — P. 465.

Hamamoto Y., Endo T., Noshō K. et al. Usefulness of narrow-band imaging endoscopy for diagnosis of Barrett's esophagus // J. Gastroenterol. — 2004. — Vol. 39. — P. 14.

Hanaoka N., Uedo N., Shiotani A. et al. Autofluorescence imaging for predicting development of metachronous gastric cancer after *Helicobacter pylori* eradication // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2010. — Vol. 25. — P. 1844–1849.

Hansen M.B. Neurohumoral control of gastrointestinal motility // Physiol. Res. — 2003. — Vol. 52, N 1. — P. 1–30.

Hanson P.J.V., Clarke J.R., Nicholson G. et al. Contamination of endoscopes used in AIDS patients // Lancet. — 1989. — Vol. 11. — P. 86.

Hanson P.J.V., Gor D., Clarke J.R. et al. Recovery of the human immunodeficiency virus from fiberoptic bronchoscopes // Thorax. — 1991. — Vol. 46. — P. 410.

Hart R., Classen M. Complications of diagnostic gastrointestinal endoscopy // Endoscopy. — 1990. — Vol. 22. — P. 219–223.

Haruma K., Kusunoki H., Manabe N. et al. Real-time assessment of gastroduodenal motility by ultrasonography // Digestion. — 2008. — Vol. 77(Suppl. 1). — P. 48–51.

Harvey R.F. The irritable bowel syndrome — hormonal influence // Clin. Gastroenterol. — 1977. — Vol. 6. — P. 631–641.

Hausken T., Berstad A. Wide gastric antrum in patients with nonulcer dyspepsia. Effect of cisapride // Scand. J. Gastroenterol. — 1992. — Vol. 27. — P. 427.

Hausken T., Odegaard S., Berstad A. Antroduodenal motility studied by real-time ultrasonography. Effect of enprostil // Gastroenterology. — 1991. — Vol. 100. — P. 59.

Heimdal A., Gilja O.H. Strain rate imaging — A new tool for studying the GI tract // Basic and New Aspects of Gastrointestinal Ultrasonography / Eds S. Odegaard, O.H. Gilja, H. Gregersen. — Singapore:World Scientific, 2005. — P. 243.

Hoffman K.K., Weber D.J., Rutala W.A. Pseudoepidemics of *Rhodotorula rubra* in patients undergoing fiberoptic bronchoscope // Infect. Control Hosp. Epidemiol. — 1989. — Vol. 10. — P. 511.

Holt S., McDicken W.N., Anderson T. et al. Dynamic imaging of the stomach by real-time ultrasound — a method for the study of gastric motility // Gut. — 1980. — Vol. 21. — P. 597.

Hopkins M.J., Sharp R., Macfarlane G.T. Age and disease related changes in intestinal bacterial populations assessed by cell culture, 16rRNA abundance, and community cellular fatty acid profiles // Gut. — 2001. — Vol. 48, N 2. — P. 198–205.

Hori S., Tsuda K., Murayama S. et al. CT of gastric carcinoma: preliminary results with a new scanning technique // Radiographics. — 1992. — Vol. 12. — P. 257.

Horton K.M., Fishman E.K. Helical CT of the stomach: evaluation with water as an oral contrast agent // *AJR Am. J. Roentgenol.* — 1998. — Vol. 171. — P. 1373.

Horton K.M., Juluru K., Montgomery E., Fishman E.K. Computed tomography imaging of gastrointestinal stromal tumors with pathology correlation // *J. Comput. Assist. Tomogr.* — 2004. — Vol. 28. — P. 811.

Howden C.W., Hunt R.H. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection. Ad Hoc Committee on practice Parameters of the American College of gastroenterology // *Am. J. Gastroenterol.* — 1998. — Vol. 93. — P. 2330e8.

Hundt W., Braunschweig R., Reiser M. Assessment of gastric cancer: value of breath hold technique and two-phase spiral CT // *Eur. Radiol.* — 1999. — Vol. 9. — P. 68.

Hveem K., Sun W.M., Hebbard G. et al. Insights into stomach mechanics from concurrent gastric ultrasound and manometry // *Gastroenterology.* — 1995. — Vol. 107. — P. 1236.

Hveem K., Sun W.M., Hebbard G. et al. Relationship between ultrasonically detected phasic antral contractions and antral pressure // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2001. — Vol. 281. — P. G95.

Inoue T., Uedo N., Ishihara R. et al. Autofluorescence imaging videoendoscopy in the diagnosis of chronic atrophic fundal gastritis // *J. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 45. — P. 45–51.

Insko E.K., Levine M.S., Birnbaum B.A., Jacobs J.E. Benign and malignant lesions of the stomach: evaluation of CT criteria for differentiation // *Radiology.* — 2003. — Vol. 228. — P. 166.

Israel O., Yefremov N., Bar-Shalom R. et al. PET/CT detection of unexpected gastrointestinal foci of 18F-FDG uptake: incidence, localization patterns, and clinical significance // *J. Nucl. Med.* — 2005. — Vol. 46. — P. 758.

Jänig W. Neurobiology of visceral afferent neurons: neuroanatomy, functions, organ regulations and sensations // *Biol. Psychol.* — 1996. — Vol. 42. — P. 29.

Jeffrey R.B., Laing F.C., Townsend R.R. Acute appendicitis: sonographic criteria based on 250 cases // *Radiology.* — 1988. — Vol. 167. — P. 327.

Jeon S.W., Park Y.D., Chung Y.J. et al. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: endosono-graphic differentiation in relation to histological risk // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2007 Dec. — Vol. 22, N 12. — P. 2069–2075.

Joelsson B., Johnsson F. Heartburn — the acid test // *Gut.* — 1989. — Vol. 30. — P. 1532–1525.

John Keohane. Functional Dyspepsia and Nonerosive Reflux Disease: Clinical Interactions and Their Implications // *Med. Gen. Med.* — 2007. — Vol. 9, N 3. — P. 31. Published online 2007 August 8.

Kamel E.M., Thumshirn M., Truninger K. et al. Significance of incidental 18F-FDG accumulations in the gastrointestinal tract in PET/CT: correlation with endoscopic and histopathologic results // *J. Nucl. Med.* — 2004. — Vol. 45. — P. 1804.

Kamijo Y., Kondo L., Watanabe M. et al. Gastric stenosis in severe corrosive gastritis: prognostic evaluation by endoscopic Ultrasonography // *Clin. Toxicol. (Phila.).* — 2007. — Vol. 45, N 3. — P. 284–286.

Kamiyama Y., Aihara R., Nakabayashi T. et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography: useful technique for predicting malignant potential of gastrointestinal stromal tumors // *World J. Surg.* — 2005. — Vol. 29. — P. 1429.

Kanzaki H., Uedo N., Ishihara R. et al. Comprehensive Investigation of Areae Gastricae Pattern in Gastric Corpus using Magnifying Narrow Band Imaging Endoscopy

in Patients with Chronic Atrophic Fundic Gastritis // *Helicobacter*. — 2012. — Vol. 17. — P. 224–231.

Kara M.A., Peters F.P., Rosmolen W.D. et al. High-resolution endoscopy plus chromoendoscopy or narrow-band imaging in Barrett's esophagus: a prospective randomized crossover study // *Endoscopy*. — 2005. — Vol. 37. — P. 929.

Kato M., Asaka M., Saito M. et al. Clinical usefulness of urine-based enzyme-linked immunosorbent assay for detection of antibody to *Helicobacter pylori*: a collaborative study in nine medical institutions in Japan // *Helicobacter*. — 2000. — Vol. 5, N 2. — P. 109–119.

Kaul A., Rudolph C.D. Gastrointestinal manometry studies in children // *J. Clin. Gastroenterol.* — 1998. — Vol. 27, N 3. — P. 187–191.

Kawamura M., Abe S., Oikawa K. et al. Topographic differences in gastric mucosal patterns observed by magnifying endoscopy with narrow band imaging // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2011. — Vol. 26. — P. 477–483.

Kelessis N.G., Vassilopoulos P.P., Tsamakidis K.G. et al. Is gastroscopy still a valid diagnostic tool in detecting gastric MALT lymphomas? A dilemma beyond the eye. Mucosa-associated lymphoid tissue // *Surg. Endosc.* — 2003 Mar. — Vol. 17, N 3. — P. 469–474.

Kiesslich R., Goetz M., Burg J. et al. Diagnosing *Helicobacter pylori* in vivo by confocal laser endoscopy // *Gastroenterology*. — 2005. — Vol. 128. — P. 2119.

Kimmey M.B., Martin R.W., Haggitt R.C. et al. Histologic correlates of gastrointestinal ultrasound images // *Gastroenterology*. — 1989. — Vol. 96. — P. 433.

Kobayashi M., Takeuchi M., Ajioka Y. et al. Mucin phenotype and narrow-band imaging with magnifying endoscopy for differentiated-type mucosal gastric cancer // *J. Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 46. — P. 1064–1070.

Kokkola A., Rautelin H., Puolakkainen P. et al. Positive result by serology indicates active *Helicobacter pylori* infection in patients with atrophic gastritis // *J. Clin. Microbiol.* — 1998. — Vol. 36. — P. 1808e10.

Kondo T., Toyoshima H., Tsuzuki Y. et al. Aggregation of stomach cancer history in parents and offspring in comparison with other sites // *Int. J. Epidemiol.* — 2003. — Vol. 32. — P. 579e83.

Konno M., Muraoka S., Takahashi M. et al. Iron-deficiency anaemia associated with *Helicobacter pylori* gastritis // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2000. — Vol. 31. — P. 52–58.

Kuiken S.D., Samsom M., Camilleri M. et al. Development of a test to measure gastric accommodation in humans // *Am. J. Physiol.* — 1999. — Vol. 277. — P. G1217.

Kumano S., Murakami T., Kim T. et al. T staging of gastric cancer: role of multi-detector row CT // *Radiology*. — 2005. — Vol. 237. — P. 961.

Kunz P., Crelier G.R., Schwizer W. et al. Gastric emptying and motility: assessment with MR imaging — preliminary observations // *Radiology*. — 1998. — Vol. 207. — P. 33.

Kunz P., Feinle-Bisset C., Faas H. et al. Effect of ingestion order of the fat component of a solid meal on intragastric fat distribution and gastric emptying assessed by MRI // *J. Magn. Reson. Imaging*. — 2005. — Vol. 21. — P. 383.

Lacatos P.L., Lacatos L., Papp J. *H. pylori* infection and cancer of the stomach // *Orv. Hetil.* — 1999. — Vol. 140. — P. 2499–2506.

Langenberg W., Rauws E.A.J., Oudbier J.H., Tytgat G.N.J. Patient-to-patient transmission of *Campylobacter pylori* infection by fiberoptic gastroduodenoscopy and biopsy // *J. Infect. Dis.* — 1990. — Vol. 161. — P. 507.

Lartigue S., Bizais Y., Des Varannes S.B. et al. Inter- and intrasubject variability of solid and liquid gastric emptying parameters. A scintigraphic study in healthy subjects and diabetic patients // *Dig. Dis. Sci.* — 1994. — Vol. 39. — P. 109–115.

Lauenstein T.C., Vogt F.M., Herborn C.U. et al. Time-resolved three dimensional MR imaging of gastric emptying modified by IV administration of erythromycin // *Am. J. Roentgenol.* — 2003. — Vol. 180. — P. 1305.

Lee D.H. Three-dimensional imaging of the stomach by spiral CT // *J. Comput. Assist. Tomogr.* — 1998. — Vol. 22. — P. 52.

Lee J.H., Rhee P.L., Kim J.H. et al. Efficacy of electrolyzed acid water in reprocessing patient-used flexible upper endoscopes // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2004. — Vol. 19. — P. 897.

Leers W.D. Disinfecting endoscopes: how not to transmit *Mycobacterium tuberculosis* by bronchoscopy // *Can. Med. Assoc. J.* — 1980. — Vol. 123. — P. 275.

Lehours P., Ruskone-Fourmestraux A., Lavergne A. et al. Which test to use to detect *Helicobacter pylori* infection in patients with low-grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma? // *Am. J. Gastroenterol.* — 2003. — Vol. 98. — P. 291e5.

Lennerz J.K., Dentsch C., Bernardini N. et al. Electrophysiological characterization of vagal afferents relevant to mucosal nociception in the rat upper oesophagus // *J. Physiol. (Lond.)*. — 2007. — Vol. 582. — P. 229.

Levine M.S., Rubesin S.E., Herlinger H., Laufer I. Double contrast upper gastrointestinal examination: technique and interpretation // *Radiology.* — 1988. — Vol. 168. — P. 593.

Lim J.S., Yun M.J., Kim M.J. et al. CT and PET in stomach cancer: preoperative staging and monitoring of response to therapy // *Radiographics.* — 2006. — Vol. 26. — P. 143.

Liotta E. Psychosomatics in duodenal considerations ulcer // *Bil. Gastr.* — 1973. — Sup. 2. — Vol. 1: A19.

Lipsky V.S., Adelman M. Chronic diarrhoea: evaluation and treatment // *Am. Fam. Physician.* — 1993. — Vol. 48. — P. 1461–1466.

Lucchelli A., Santagostino-Barbone M.G., Barbieri A. et al. The interaction of antidepressant drugs with central and peripheral (enteric) 5-HT₃ and 5-HT₄ receptors // *Br. J. Pharmacol.* — 1995 Mar. — Vol. 114, N 5. — P. 1017–1025.

Lynch H.T., Silva E., Wirtzfeld D. et al. Hereditary diffuse gastric cancer: prophylactic surgical oncology implications // *Surg. Clin. North Am.* — 2008. — Vol. 88. — P. 759e78.

Maleki D., Locke G.R. III, Camilleri M. et al. Gastrointestinal tract symptoms among persons with diabetes mellitus in the community // *Arch. Intern. Med.* — 2000. — Vol. 160, N 18. — P. 2808–2816.

Malfertheiner P., Bornschein J., Selgrad M. Role of *Helicobacter pylori* infection in gastric cancer pathogenesis: a chance for prevention // *J. Dig. Dis.* — 2010. — Vol. 11. — P. 2e11.

Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection. Report the Maastricht IV/ Florence Consensus // *Gut.* — 2012. — Vol. 61. — P. 646–664.

Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection the Maastricht 2–2000 Consensus Report // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2002. — Vol. 16. — P. 167e80.

Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report // *Gut.* — 2007. — Vol. 56. — P. 772e81.

Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection the Maastricht consensus report. The European *Helicobacter pylori* study group (EHPSG) // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 1997. — Vol. 9. — P. 1e2.

Malfertheiner P., Megraud F., O'Moram C. The Maastricht 3 Consensus Report: Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection // *Eur. Gastroenterol. Rev.* — 2005. — Vol. 59, N 62. — P. 1–4.

- Mancino G., Bozzetti F., Schicchi A. et al. Preoperative endoscopic ultrasonography in patients with gastric cancer // *Tumori*. — 2000. — Vol. 86. — P. 139–141.
- Martens D., Gilja O.H. The EchoPAC-3D software for 3D image analysis // *Basic and New Aspects of Gastrointestinal Ultrasonography* / Eds S. Odegaard, O.H. Gilja, H. Gregersen. — Singapore: World Scientific, 2004. — P. 305.
- Martens D., Hausken T., Gilja O.H. et al. 3D processing of ultrasound images using a novel echopac-3D software // *Ultrasound Med. Biol.* — 1997. — Vol. 23. — P. 136.
- Mayer E.A., Tillisch K., Bradesi S. Modulation of the brain-gut axis as a therapeutic approach in gastrointestinal disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2006. — Vol. 24, N 6. — P. 919–933.
- Mayinger B., Strenkert M., Hochberger J. et al. Disposable-sheath, flexible gastro-scope system versus standard gastroscopes: a prospective, randomized trial // *Gastrointest. Endosc.* — 1999. — Vol. 50. — P. 461.
- McClou R.F., Greenberg G.R., Baron J.H. Duodenal pH in health and duodenal ulcer disease: Effect of meal, coca-cola, smoking and cimetidine // *Gut*. — 1984. — Vol. 25, N 4. — P. 386–392.
- Megibow A.J., Balthazar E.J., Naidich D.P., Bosniak M.A. Computed tomography of gastrointestinal lymphoma // *AJR Am. J. Roentgenol.* — 1983. — Vol. 141. — P. 541.
- Miettinen M., Sarlomo-Rikala M., Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: recent advances in understanding of their biology // *Hum. Pathol.* — 1999. — Vol. 30. — P. 1213.
- Miki K., Morita M., Sasajima M. et al. Usefulness of gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method // *Am. J. Gastroenterol.* — 2003. — Vol. 98. — P. 735e9.
- Miki K., Urita Y. Using serum pepsinogens wisely in a clinical practice // *J. Dig. Dis.* — 2007. — Vol. 8. — P. 8e14.
- Miki K. Gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method // *Gastric Cancer*. — 2006. — Vol. 9. — P. 245e53.
- Moayyedi P., Deeks J., Talley N.J. et al. An update of the Cochrane systematic review of *Helicobacter pylori* eradication therapy in nonulcer dyspepsia: resolving the discrepancy between systematic reviews // *Am. J. Gastroenterol.* — 2003. — Vol. 98. — P. 2621e6.
- Molin S., Nesje L.B., Gilja O.H. et al. 3D-endosonography in gastroenterology: methodology and clinical applications // *Eur. J. Ultrasound*. — 1999. — Vol. 10. — P. 171.
- Moss A.A., Gamsu G., Genant U.C. *Computed Tomography of the Body with Magnetic Resonance Imaging*. 2nd ed. — Philadelphia, W.B. Saunders, 1992. Muhsen K., Cohen D. *Helicobacter pylori* infection and iron stores: a systematic review and meta-analysis // *Helicobacter*. — 2008. — Vol. 13. — P. 323e40.
- Munoz N., Plummer M., Vivas J. et al. A case-control study of gastric cancer in Venezuela // *Int. J. Cancer*. — 2001. — Vol. 93. — P. 417e23.
- Nahon S., Lahmek P., Massard J. et al. *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis and unexplained iron deficiency anemia: a reliable association? // *Helicobacter*. — 2003. — Vol. 8, N 6. — P. 573–580.
- Nelson K.E., Larson P.A., Schraufnagel D.E., Jackson J. Transmission of tuberculosis by flexible fiberbronchoscopes // *Am. Rev. Respir. Dis.* — 1983. — Vol. 127. — P. 97.
- Ness T.J., Gebhart G.F. Inflammation enhances reflex and spinal neuron responses to noxious visceral stimulation in rats // *Am. J. Physiol.* — 2001. — Vol. 280. — P. G649.
- Ness T.J., Gebhart G.F. Visceral pain: a review of experimental studies // *Pain*. — 1990. — Vol. 41. — P. 167.
- Neurath M.F., Vehling D., Schunk K. et al. Noninvasive assessment of Crohn's disease activity: a comparison of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography, hydro-

magnetic resonance imaging, and granulocyte scintigraphy with labeled antibodies // *Am. J. Gastroenterol.* — 2002. — Vol. 97. — P. 1978.

New Challenges in Gastrointestinal Endoscopy / H. Tajiri, M. Nakajima, K. Yasuda, H. Niwa. — Springer, 2008-09-01. ISBN: 4431788883. — 562 p.

Nilsson I., Ljungh A. et al. Immunoblot assay for serodiagnosis of *Helicobacter pylori* infections // *J. Clin. Microbiol.* — 1997. — Vol. 35. — P. 427–432.

Nishida T., Kumano S., Sugiura T. et al. Multidetector CT of high-risk patients with occult gastrointestinal stromal tumors // *AJR Am. J. Roentgenol.* — 2003. — Vol. 180. — P. 185.

Odegaard S., Kimmey M.B., Martin R.W. et al. The effects of applied pressure on the thickness, layers, and echogenicity of gastrointestinal wall ultrasound images // *Gastrointest. Endosc.* — 1992. — Vol. 8. — P. 351.

Odegaard S., Nesje L.B., Molin S.O. et al. Three-dimensional intraluminal sonography in the evaluation of gastrointestinal diseases // *Abdom. Imaging.* — 1999. — Vol. 24. — P. 449.

Orlicz-Szczesna G., Zabel M., Jaroszewski J. The effect of stress induced experimental gastric ulcers on enterochromaffin cells and on serotonin and 5-hydroxyindolacetic acid levels in stomach and duodenum of the white rat // *Z. Mikrosk. Anat. Forsch.* — 1989. — Vol. 103. — P. 504–514. Palazzo L., Roseau G., Ruskone-Fourmestreaux A. et al. Endoscopic ultrasonography in the local staging of primary gastric lymphoma // *Endoscopy.* — 1993. — Vol. 25. — P. 502.

Pandolfino J.E., Kahrilas P.J. AGA technical review on the clinical use of esophageal manometry // *Gastroenterology.* — 2005. — Vol. 128. — P. 209. Parkinson A.J., Gold B.D., Bulkow L. et al. High prevalence of *Helicobacter pylori* in the Alaska native population and association with low serum ferritin levels in young adults // *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* — 2000. — Vol. 7. — P. 885–893.

Pellicano R., Franceschi F., Saracco G. et al. Helicobacters and extragastric diseases // *Helicobacter.* — 2009. — Vol. 14 (Suppl. 1). — P. 58e68.

Pellicano R., Rizzetto M. Is hepcidin the bridge linking *Helicobacter pylori* and anemia of chronic infection? A research proposal // *Panminerva Medica.* — 2004. — Vol. 46. — P. 165–174.

Perrari A.P., Geocze S., Ferraz M.L.G. et al. Lack of evidence of upper gastrointestinal endoscopy as a risk factor for transmission of hepatitis B virus [Letter] // *Endoscopy.* — 1991. — Vol. 23. — P. 353.

Phongkitkarun S., Varavithya V., Kazama T. et al. Lymphomatous involvement of gastrointestinal tract: evaluation by positron emission tomography with (18) F-fluorodeoxyglucose // *World J. Gastroenterol.* — 2005. — Vol. 11. — P. 7284.

Pickhardt P.J., Asher D.B. Wall thickening of the gastric antrum as a normal finding: multidetector CT with cadaveric comparison // *AJR Am. J. Roentgenol.* — 2003. — Vol. 181. — P. 973.

Poley J.W. State of the art review: developments in endoscopic ultrasound in esophageal and gastric disease in 2005 and 2006 // *Minerva Med.* — 2007 Aug. — Vol. 98, N 4. — P. 401–408.

Polglase A.L., McLaren W.J., Skinner S.A. et al. A fluorescence confocal endomicroscope for in vivo microscopy of the upper- and the lower-GI tract // *Gastrointest. Endosc.* — 2005. — Vol. 62. — P. 686.

Polk D.B., Peck R.M. Jr. *Helicobacter pylori*: gastric cancer and beyond // *Nat. Rev. Cancer.* — 2010. — Vol. 10. — P. 403e14.

Polkowski M., Palucki J., Wronska E. et al. Endosonography versus helical computed tomography for locoregional staging of gastric cancer // *Endoscopy.* — 2004. — Vol. 36. — P. 617.

Pontoflickova D., Scott D.R., Sachs G. et al. ^{13}C urea breath test (UBT) in the diagnosis of *Helicobacter pylori*: why does it work better with acid meals? // Gut. — 2003. — Vol. 52, N 7. — P. 933–937.

Potrc S., Skalicky M., Ivanecz A. Does endoscopic ultrasound staging already allow individual treatment regimens in gastric cancer? // Wien. Klein. Wochenschr. — 2006. — Vol. 118 (Suppl. 2). — P. 48.

Poulsen A.H., Christensen S., McLaughlin J.K. et al. Proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: a population-based cohort study // Br. J. Cancer. — 2009. — Vol. 100. — P. 1503e7.

Pun E., Firkin A. Computed tomography and complicated peptic ulcer disease // Australas. Radiol. — 2004. — Vol. 48. — P. 516.

Qu X.H., Huang X.L., Xiong P. et al. Does *Helicobacter pylori* infection play a role in iron deficiency anemia? A meta-analysis // World J. Gastroenterol. — 2010. — Vol. 16. — P. 886e96.

Ray B.S., Neill C.L. Abdominal visceral sensation in man // Ann. Surg. — 1947. — Vol. 126. — P. 709.

Read N.W., Gwee K.A. The importance of 5-hydroxytryptamine receptors in the gut // Pharmacol. Ther. — 1994. — Vol. 62, N 1–2. — P. 159–173.

Reaud S., Croue A., Boyer J. Diagnostic accuracy of magnifying chromoendoscopy with detection of intestinal metaplasia and dysplasia using acetic acid in Barrett's esophagus // Gastroenterol. Clin. Biol. — 2006. — Vol. 30. — P. 217.

Riezzo G., Imdrio F., Montagna O. et al. Gastric electrical activity and gastric emptying in preterm newborns fed standart and hydrolysate formulat // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2001. — Vol. 33, N 3. — P. 290–295.

Rioux M., Langis P., Naud F. AD sonographic appearance of primary small bowel carcinoid tumor // Abdom. Imaging. — 1995. — Vol. 20, N 1. — P. 37–43.

Robles Campos R., Parrilla Paricio P., Lujan Mompean J.A. et al. Quantification of duodenogastric reflux in gastroduodenal peptic ulcer and in gastric operation patients, using a 24-h gastric pH measurement as a quantification technique // Br. J. Surg. — 1990 Apr. — Vol. 77, N 4. — P. 428–431.

Rodenbeck A., Cohrs S., Jordan W. et al. The sleep-improving effects of doxepin are paralleled by a normalized plasma cortisol secretion in primary insomnia // Psychopharmacology (Berl.). — 2003. — Vol. 170. — P. 423–428.

Rogers W.M., Dobo E., Norton J.A. et al. Risk-reducing total gastrectomy for germline mutations in E-cadherin (CDH1): pathologic findings with clinical implications // Am. J. Surg. Pathol. — 2008. — Vol. 32. — P. 799e809.

Rohen J., Yokochi C. Human anatomy // Photographic Atlas of Systematic and Regional Anatomy. — Stuttgart, 1993. — P. 48–59.

Rokkas T., Sechopoulos P., Pisiolas D. et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric histology in first-degree relatives of gastric cancer patients: a meta-analysis // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2010. — Vol. 22. — P. 1128e33.

Rothstein R.I., Littenberg B. Disposable, sheathed, flexible sigmoidoscopy: a prospective, multicenter, randomized trial // Gastrointest. Endosc. — 1995. — Vol. 41. — P. 566.

Sanger G.J., Andrews P.L. Treatment of nausea and vomiting: gaps in our knowledge // Auton. Neurosci. — 2006. — Vol. 129. — P. 3.

Schafer P.K., Sauerbruch T. [Rudolf Schindler (1888–1968) — «father» of gastroscopy] // Z. Gastroenterol. — 2004. — Vol. 42. — P. 550.

Schmidt H., Ha D., Tayler E. et al. Variation in human genetic polymorphisms, their association with *H. pylori* acquisition and gastric cancer in a multi-ethnic country // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2011. — Vol. 26. — P. 1725e32.

Schwarzer A., Lottspeich C., Russmann H. et al. Evaluation of a novel rapid one-step monoclonal chromatographic immunoassay for detection of *Helicobacter pylori* in stool from children // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. — 2007. — Vol. 26. — P. 475e80.

Selkon J.B., Babb J.R., Morris R. Evaluation of the antimicrobial activity of a new superoxidized water, Sterilox, for the disinfection of endoscopes // J. Hosp. Infect. — 1999. — Vol. 41. — P. 59.

Sengupta J.N., Gebhart G.F. Gastrointestinal afferent fibers and sensation // Physiology of the Gastrointestinal Tract. 3rd ed. / Ed. L.R. Johnson. — New York: Raven Press, 1994. — P. 483.

Seo J.K., Ko J.S., Choi K.D. Serum ferritin and *Helicobacter pylori* infection in children: a sero-epidemiologic study in Korea // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2002. — Vol. 17. — P. 754–761.

Sharma P., Weston A.P., Topalovski M. et al. Magnification chromoendoscopy for the detection of intestinal metaplasia and dysplasia in Barrett's oesophagus // Gut. — 2003. — Vol. 52. — P. 24.

Shetty N., Srinivasan S., Holton J., Ridgway G.L. Evaluation of microbicidal activity of a new disinfectant: Sterilox 2500 against *Clostridium difficile* spores, *Helicobacter pylori*, vancomycin resistant *Enterococcus* species, *Candida albicans* and several *Mycobacterium* species // J. Hosp. Infect. — 1999. — Vol. 41. — P. 101.

Shimoyama T., Kato C., Kodama M. et al. Applicability of a monoclonal antibody-based stool antigen test to evaluate the results of *Helicobacter pylori* eradication therapy // Jpn. J. Infect. Dis. — 2009. — Vol. 62. — P. 225e7.

Shin C.M., Kim N., Yang H.J. et al. Stomach cancer risk in gastric cancer relatives: interaction between *Helicobacter pylori* infection and family history of gastric cancer for the risk of stomach cancer // J. Clin. Gastroenterol. — 2010. — Vol. 44. — P. e34e9.

Shin D.W., Yun Y.H., Choi I.J. et al. Cost-effectiveness of eradication of *Helicobacter pylori* in gastric cancer survivors after endoscopic resection of early gastric cancer // Helicobacter. — 2009. — Vol. 14. — P. 536e44.

Silberman HD, Hampel A, Kominsky A.H. New technique for the sterile introduction of flexible nasopharyngolaryngoscopes // Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. — 1993. — Vol. 102. — P. 687.

Simonian H.P., Maurer A.H., Knight L.C. et al. Simultaneous assessment of gastric accommodation and emptying: studies with liquid and solid meals // J. Nucl. Med. — 2004. — Vol. 45. — P. 1155.

Sinning C., Schaefer N., Standop J. et al. Gastric stump carcinoma — epidemiology and current concepts in pathogenesis and treatment // Eur. J. Surg. Oncol. — 2007. — Vol. 33. — P. 133e9.

Sjodahl K., Lu Y., Nilsen T.I. et al. Smoking and alcohol drinking in relation to risk of gastric cancer: a population-based, prospective cohort study // Int. J. Cancer. — 2007. — Vol. 120. — P. 128e32.

Sjolund K., Ljungh A. Report from an international consensus conference in Maastricht. Management and treatment of *H. pylori* infection // Lakartidningen. — 2001. — Vol. 98. N 11. — P. 1235–1238.

Smouth A.J.P.M., Akkermans L.M.A. Normal and Disturbed Motility of the Gastrointestinal Tract. — Petersfild, 1993. — 313 p.

Snaith A., El-Omar E. *Helicobacter pylori*: host genetics and disease outcomes // Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol. — 2008. — Vol. 4. — P. 577e85.

Snape W.J. Jr, Carlson G.M., Matarazzo S.A., Cohen S. Evidence that abnormal myoelectrical activity produces colonic motor dysfunction in the irritable bowel syndrome // Gastroenterology. — 1977. — Vol. 72. — P. 383–387.

Songür Y., Okai T., Watanabe H. et al. Endosonographic evaluation of giant gastric folds // *Gastrointest. Endosc.* — 1995. — Vol. 41. — P. 468.

Spach D.H., Silverstein F.E., Stamm W.E. Transmission of infection by gastrointestinal endoscopy and bronchoscopy // *Ann. Intern. Med.* — 1993. — Vol. 118. — P. 117.

Stalnikowicz R., Benbassat J. Risk of gastric cancer after gastric surgery for benign disorders // *Arch. Intern. Med.* — 1990. — Vol. 150. — P. 2022e6.

Stathis A., Chini C., Bertoni F. et al. Long-term outcome following *Helicobacter pylori* eradication in a retrospective study of 105 patients with localized gastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT type // *Ann. Oncol.* — 2009. — Vol. 20. — P. 1086e93.

Straker R.J., Bienvenu J.C., Nord H.J. Endoscopic Orientation within the Duodenal Bulb // *Endoscopy.* — 1992. — Vol. 24. — P. 266–267.

Suriano G., Yew S., Ferreira P. et al. Characterization of a recurrent germ line mutation of the E-cadherin gene: implications for genetic testing and clinical management // *Clin. Cancer Res.* — 2005. — Vol. 11. — P. 5401e9.

Tabas G., Beaves M., Wang J. et al. Paroxetine to treat irritable bowel syndrome not responding to high-fiber diet: a double-blind, placebo-controlled trial // *Am. J. Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 99. — P. 914–920.

Tack J., Broekaert D., Corsetti M. et al. Influence of acute serotonin reuptake inhibition on colonic sensorimotor function in man // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2006. — Vol. 23. — P. 265–274.

Tack J., Muller-Lissner S., Bytzer P. et al. A randomised controlled trial assessing the efficacy and safety of repeated tegaserod therapy in women with irritable bowel syndrome with constipation // *Gut.* — 2005. — Vol. 54. — P. 1707–1713.

Tack J., Piessevaux H., Coulie B. et al. Role of impaired gastric accommodation to a meal in functional dyspepsia // *Gastroenterology.* — 1998. — Vol. 115. — P. 1346.

Tack J., Caenepeel P., Arts J. et al. Prevalence of acid reflux in functional dyspepsia and its association with symptom profile // *Gut.* — 2005. — Vol. 54. — P. 1370–1376.

Tack J., Talley N.J., Camilleri M. et al. Functional gastroduodenal disorders // *Gastroenterology.* — 2006. — Vol. 130. — P. 1466–1479.

Tahara T., Shibata T., Nakamura M. et al. Gastric mucosal pattern by using magnifying narrow-band imaging endoscopy clearly distinguishes histological and serological severity of chronic gastritis // *Gastrointest. Endosc.* — 2009. — Vol. 70. — P. 246–253.

Talley N.J., Standhellini V., Heading R.C. et al. Functional gastroduodenal disorders — Rome II: a multinacional consensus document on functional gastroduodenal disorders // *Gut.* — 1999. — Vol. 45(Suppl. II). — P. 1134–1135.

Tan M.P., Kaparakis M., Galic M. et al. Chronical *Helicobacter pylori* infection does not significantly alter the microbiota of the murine stomach // *Appl. Environ. Microbiol.* — 2007. — Vol. 73. — P. 1010–1013.

Tersmette A.C., Giardiello F.M., Tytgat G.N. et al. Carcinogenesis after remote peptic ulcer surgery: the long-term prognosis of partial gastrectomy // *Scand. J. Gastroenterol. Suppl.* — 1995. — Vol. 212. — P. 96e9.

Tersmette A.C., Offerhaus G.J., Tersmette K.W. et al. Meta-analysis of the risk of gastric stump cancer: detection of high risk patient subsets for stomach cancer after remote partial gastrectomy for benign conditions // *Cancer Res.* — 1990. — Vol. 50. — P. 6486e9.

Thomforde G.M., Camilleri M., Phillips S.F., Forstrom L.A. Evaluation of an inexpensive screening scintigraphic test of gastric emptying // *J. Nucl. Med.* — 1995. — Vol. 36. — P. 93–96.

Thompson W.G., Longstreth G.F., Drossman D.A. et al. Functional bowel disorders and functional abdominal pain // *Gut.* — 1999. — Vol. 45(Suppl. II). — P. 43–47.

Tougas G., Eaker E.Y., Abell T.L. et al. Assessment of gastric emptying using a low fat meal: establishment of international control values // *Am. J. Gastroenterol.* — 2000. — Vol. 95. — P. 1456.

Tougas G., Chen Y., Coates G. et al. Standardization of a simplified scintigraphic methodology for the assessment of gastric emptying in a multisenter setting // *Am. J. Gastroenterol.* — 2000. — Vol. 95, N 1. — P. 78–86.

Toyoda H., Rubio C., Befrits R. et al. Detection of intestinal metaplasia in distal esophagus and esophagogastric junction by enhanced magnification endoscopy // *Gastrointest. Endosc.* — 2004. — Vol. 59. — P. 15.

Tretinos J., Fioramonti J., Bueno L. Colonic myoelectrical activity in IBS painless diarrhoea // *Gut.* — 1987. — Vol. 28. — P. 1613–1618.

Tsendsuren T., Jun S.M., Mian X.H. Usefulness of endoscopic ultrasonography in preoperative TNM staging of gastric cancer // *World J. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 12. — P. 43.

Tseng L.J., Mo L.R., Tio T.L. et al. Video-endoscopic ultrasonography in staging gastric carcinoma // *Hepatogastroenterology.* — 2000. — Vol. 47. — P. 897.

Tsuji S., Kawano S., Oshita M. et al. Endoscope disinfection using acidic electrolytic water // *Endoscopy.* — 1999. — Vol. 31. — P. 528.

Tsutsui A., Okamura S., Muguruma N. et al. Three-dimensional reconstruction of endosonographic images of gastric lesions: preliminary experience // *J. Clin. Ultrasound.* — 2005 Mar-Apr. — Vol. 33, N 3. — P. 112–118.

Uedo N., Ishihara R., Iishi H. et al. A new method of diagnosing gastric intestinal metaplasia: narrow-band imaging with magnifying endoscopy // *Endoscopy.* — 2006. — Vol. 38. — P. 819–824.

Ulf T. Molecular diagnosis of *Helicobacter pylori* // *Immunol. Invest.* — 1997. — Vol. 26, N 1. — P. 163–174.

Vahedi H., Merat S., Rashidioon A. et al. The effects of fluoxetine in patients with pain and constipation-predominant irritable bowel syndrome: a double-blind randomized-controlled study // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2005. — Vol. 22. — P. 381–385.

Vaira D., Malfertheiner P., Megraud F. et al. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection with a new non-invasive antigen-based assay. HpSA European study group // *Lancet.* — 1999. — Vol. 354. — P. 30e3.

Vakil N., Bourgeois K. A prospective, controlled trial of eight-bit, 16-bit, and 24-bit digital color images in electronic endoscopy // *Endoscopy.* — 1995. — Vol. 27. — P. 589.

Van Dam J. The role of endoscopic ultrasonography in monitoring treatment: response to chemotherapy in lymphoma // *Endoscopy.* — 1994. — Vol. 26. — P. 772.

Van der Hulst R.W., Rauws E.A., Koycu B. et al. *Helicobacter pylori* reinfection is virtually absent after successful eradication // *J. Infect. Dis.* — 1997. — Vol. 176. — P. 196.

Veijola L.I., Oksanen A.M., Sipponen P.I., Rautelin H.I.K. Association of autoimmune type atrophic corpus gastritis with *Helicobacter pylori* infection // *World J. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 16, N 1. — P. 83–88.

Venkateswarlu K., Anand Achari. Colour Doppler ultrasonography in the measurement of duodenogastric reflux // *Digestion.* — 1998. — Vol. 59(Suppl. 3). — P. 198.

Verbauck J.J., Rutgeerts L.J., Douterlungue P.H. et al. Sonographic and pathologic correlation in intrussusception of the bowel // *J. Clin. Ultrasound.* — 1986. — Vol. 14, N 5. — P. 393–397.

von der Ohe M.R., Camilleri M., Carryer P.W. A patient with localized megacolon and intractable constipation: evidence for impairment of colonic muscle tone // *Am. J. Gastroenterol.* — 1994. — Vol. 89. — P. 1867.

Walton S.M. Advances in use of the 5-HT₃ receptor antagonists // *Expert Opin. Pharmacother.* — 2000. — Vol. 1. — P. 207.

Wedmann B., Adamek R.J., Wegener M. Ultrasound detection of gastric antrum motility — evaluating a simple semiquantitative method // *Ultraschall. Med.* — 1995. — Vol. 16. — P. 124.

Weill F.S. *Ultrasound Diagnosis of Digestive Diseases*. 3rd ed. — Berlin: Heidelberg, 1990.

Wilcox C. Mel. *Atlas of Clinical Gastrointestinal Endoscopy*. — Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1995. — P. 161–205.

Wiley J.W. Оценка и значение боли в животе // *Патофизиология органов пищеварения*. Пер. с англ. / Хендерсон Дж. М. — М.; СПб.: БИНОМ; Невский диалект, 1999. — С. 11–21.

Willis S., Truong S., Gribnitz S. et al. Endoscopic ultrasonography in the preoperative staging of gastric cancer: accuracy and impact on surgical therapy // *Surg. Endosc.* — 2000. — Vol. 14. — P. 951.

Winter T.C., Ager J.D., Nghiem H.V. et al. Upper gastrointestinal tract and abdomen: water as an orally administered contrast agent for helical CT // *Radiology*. — 1996. — Vol. 201. — P. 365.

Woolf C., Mannion R. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management // *Lancet*. — 1999 June 5. — Vol. 353. — P. 1959–1964.

Wroblewski L., Peek R., Wilson K. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: factors that modulate disease risk // *Clin. Microbiol. Rev.* — 2010. — Vol. 4. — P. 713e39.

Wu C.L., Hung C.R., Chang F.Y. et al. Effect of evodamine on gastrointestinal motility in male rats // *Eur. J. Pharmacol.* — 2002. — Vol. 457, N 2-3. — P. 169–176.

Wang X., Gong Z., Wu K. et al. Gastrointestinal motility dismotility in patients with acute pancreatitis // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2003. — Vol. 18, N 1. — P. 57–62.

Xi W.D., Zhao C., Ren G.S. Endoscopic ultrasonography in preoperative staging of gastric cancer: determination of tumor invasion depth, nodal involvement and surgical resectability // *World J. Gastroenterol.* — 2003. — Vol. 9. — P. 254.

Yeh J.M., Kuntz K.M., Ezzati M. et al. Exploring the cost-effectiveness of *Helicobacter pylori* screening to prevent gastric cancer in China in anticipation of clinical trial results // *Int. J. Cancer*. — 2009. — Vol. 124. — P. 157e66.

Yilmaz A., Candan F., Turan M. Coffee phagia and iron-deficiency anaemia: a possible association with *Helicobacter pylori* // *Health Popul. Nutr.* — 2005. — Vol. 23, N 1. — P. 102–106.

Yoshida S., Tanaka S., Kunihiro K. et al. Diagnostic ability of high frequency ultrasound probe sonography in staging early gastric cancer, especially for submucosal invasion // *Abdom. Imaging*. — 2005. — Vol. 30. — P. 518.

Young W.N., Hye-Kyung J., Seong-Eun K. et al. Overlap of Erosive and Non-erosive Reflux Diseases With Functional Gastrointestinal Disorders According to Rome III Criteria // *J. Neurogastroenterol. Motil.* — 2010. — Vol. 16, N 2 April. DOI: 10.5056/jnm.2010.16.2.148.

Yun M., Lim J.S., Noh S.H. et al. Lymph node staging of gastric cancer using (18) F-FDG PET: a comparison study with CT // *J. Nucl. Med.* — 2005. — Vol. 46. — P. 1582.

Zangen T., Ciarla C., Di Lorenzo C. et al. Gastrointestinal motility and sensory abdominals may contribute to food refusal in medically // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2003. — Vol. 37, N 3. — P. 287–293.

Ziessman H.A., Fahey F.H., Atkins F.B., Tall J. Standardization and quantification of radionuclide solid gastric-emptying studies // *J. Nucl. Med.* — 2004. — Vol. 45, N 5. — P. 760–764.

ЧАСТЬ II

ЧАСТНАЯ ПАТОЛОГИЯ ЖЕЛУДКА

Глава 4

Аномалии и пороки развития желудка

Под аномалиями и пороками развития понимают врожденные отклонения от нормального развития органа или органов, сопровождающиеся изменениями их анатомического строения, расположения и функции. Возникновение пороков развития желудка, так же как и любых других органов, зависит от нарушения нормального протекания тех или иных стадий, фаз развития эмбриона, в целом эмбриогенеза (Berrocal T., Torres I. et al., 1999). Особенно восприимчив эмбрион к действию тератогенных факторов в фазу эмбриогенеза (до конца третьего месяца эмбрионального развития). Считается, что на форму аномалий влияет не сам тератогенный фактор, а время, в которое он воздействует, наличие соответствующих внешних и внутренних условий (генетические мутации, интоксикации, инфекции, гипоксия и др.). Среди тератогенных факторов, особенно при множественных пороках развития, в последнее время наиболее часто отмечается воздействие опиоидов и других наркотических средств (Rescorla F.J. et al., 1990; Dimmick J.E. et al., 1992; Stalker H., 1992).

Чаще всего выраженные аномалии развития желудка проявляются сразу после рождения ребенка, реже спустя несколько дней, недель, и без принятия экстренных, в основном хирургических, мер быстро приводят к гибели новорожденного. Однако при некоторых видах врожденной патологии желудка клинические проявления долго отсутствуют, патология протекает скрыто и проявляется уже во взрослом периоде жизни человека (Berrocal T., Torres I. et al., 1999). Иногда клинические проявления тех или иных аномалий развития принимают маски другой патологии, манифестируют рядом осложнений, иногда серьезных (непроходимость, перфорация, кровотечение).

Для диагностики врожденных аномалий ЖКТ используются, кроме данных субъективного и объективного исследования, рентгенологические методы, включая рентгеноконтрастные процедуры, УЗИ, КТ и МРТ-исследования (Berrocal T., Torres I. et al., 1999).

Разбирая аномалии развития желудка, невозможно обойти вопрос его эмбриогенеза в контексте эмбриогенеза пищеварительной системы (см. также 1.1). В целом ЖКТ в эмбриогенезе развивается из всех 3 зародышевых листков: эктодермы (эпителий ротовой полости и анальной ямок или бухт), энтодермы (эпителий первичной кишки или кишечной трубки) и мезодермы (собственная пластинка слизистой, подслизистая основа, мышечная, соединительнотканная и серозная оболочки) (Sadler T.W., 1995; Moog K.L., 1993). В первичной кишке выделяют глоточную и туловищную кишку. Границей между ними является выпячивание — закладка органов дыхания. В туловищной кишке, в свою очередь, выделяют три части: переднюю, среднюю и заднюю. Из различных отделов первичной кишки формируются следующие образования: из глоточной кишки — задняя часть полости рта, язык, слюнные железы, небные миндалины, железы — производные эпителия глоточных карманов (щитовидная, околощитовидные, вилочковая), из передней кишки — пищевод и желудок, из средней кишки — тонкая кишка, печень и поджелудочная железа, из задней кишки — слепая кишка и червеобразный отросток, восходящая ободочная, нисходящая ободочная, сигмовидная ободочная и прямая кишка.

На 3–4-й неделе эмбриогенеза происходит закладка желудка в виде веретенообразного расширения, далее, в течение 2-го месяца, происходят основные процессы гистогенеза, энтодермальный эпителий превращается в однослойный высокопризматический. Эпителий желудка и его железы развивается из энтодермы, остальные слои стенки — из мезенхимы (спланхноплевры). Формирование производных эпителия — желез — происходит на протяжении 6–10-й недель. Однако и к моменту рождения процесс дифференцировки желудочных желез еще не завершен, но в целом уже на 6-й неделе орган имеет форму, как у взрослого организма человека.

Первоначально желудок, как и остальные части первичной кишки, покрыт серозной оболочкой и подвешен на вентральной и дорсальной брыжейках так, что малая кривизна обращена кпереди, большая — кзади; кардиальная часть — кверху, а пилорическая — книзу. В процессе дифференцировки и роста органов брюшной полости желудок делает 2 поворота:

- вокруг вертикальной оси (левая стенка становится передней, правая — задней; малая кривизна обращена вправо, большая кривизна — влево);
- вокруг сагиттальной оси (кардиальный отдел расположен влево от срединной плоскости, пилорический отдел — вправо).

Окончательного развития желудок со всеми его оболочками достигает к 10–12 годам (Nagata S., Koyanagi T. et al., 1994).

Среди аномалий развития желудка различают:

- атрезии, мембраны (перепонки) антрального отдела и привратника желудка;
- удвоение желудка;

- микрогастрию;
- тератому;
- врожденные дивертикулы;
- эктопию ткани слизистой желудка;
- гипертрофический пилорический стеноз;
- аномалии развития сосудов желудка.

Рентгеновская картина основных аномалий развития желудка представлена на рис. 4.1.

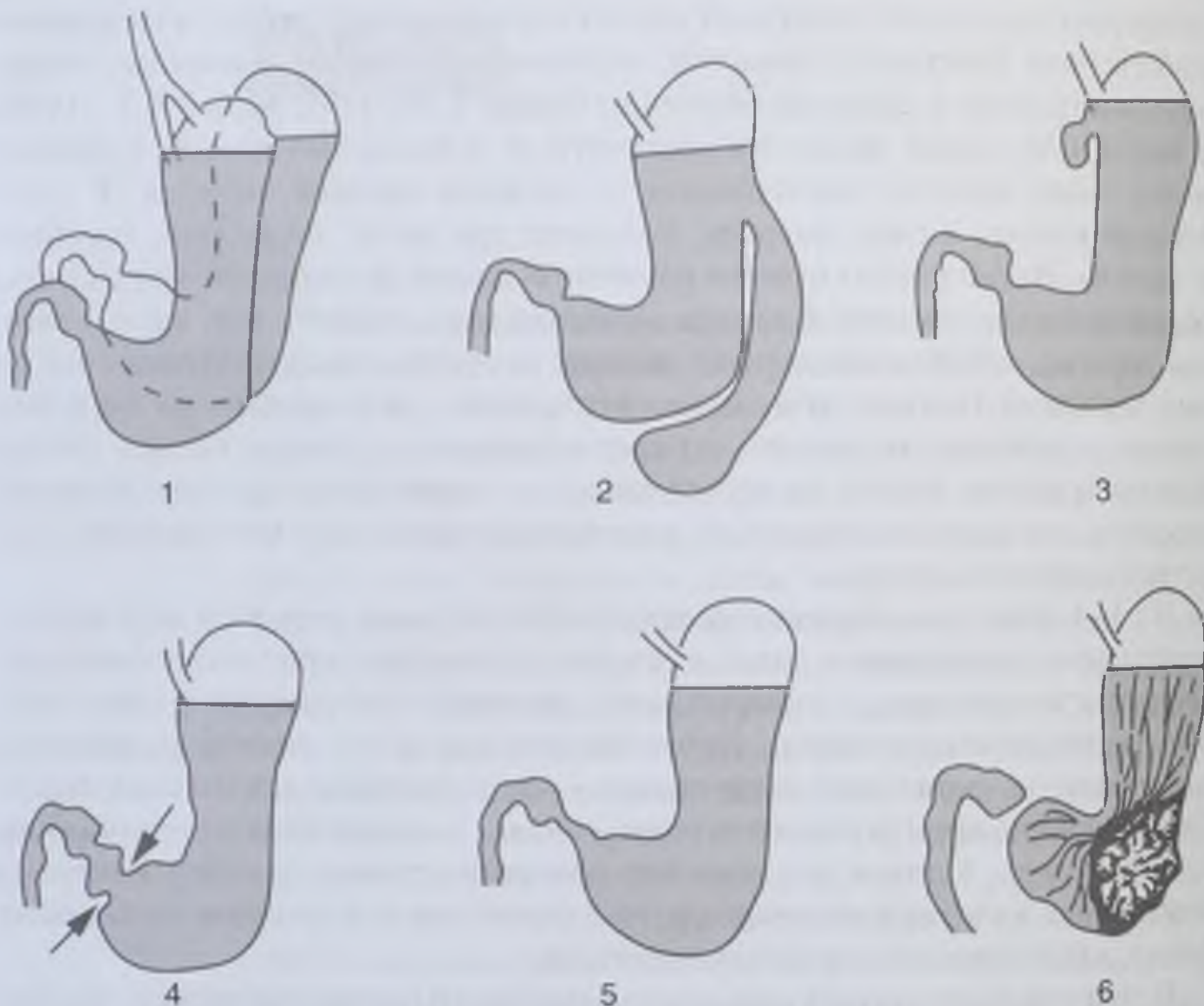


Рис. 4.1. Рентгеновская картина аномалий развития желудка (схема) (по Линденбранту Л.Д., 1993): 1 — полное удвоение желудка; 2 — неполное удвоение желудка; 3 — дивертикул желудка; 4 — антральная мембрана; 5 — гипертрофия привратника; 6 — локальная форма болезни Менетрие

4.1. АТРЕЗИИ И МЕМБРАНОЗНЫЕ СТЕНОЗЫ ЖЕЛУДКА

Атрезии и мембранозные стенозы желудка составляют менее 1% всех случаев врожденных окклюзий ЖКТ, встречаются с частотой 0,18 случая на 10 000 рождений и обычно локализируются в пилорическом отделе (Веггосал Т., Торрес И. et al., 1999). В большинстве случаев при атрезии выход из желудка закрыт мембраной в виде диафрагмы, тяжей, состоящих из слизистой обо-

лочки и подслизистого слоя, без вовлечения мышечного слоя, локализуемой в антральном (22,6%) или пилорическом (64,1%) отделе. Мембрана может быть покрыта плоским или цилиндрическим эпителием. Однако возможен вариант атрезии и с вовлечением всех слоев стенки желудка (Brown R. P., Hertzler J. H., 1959).

Говоря об этиологии атрезий и стенозов, следует сказать, что в настоящее время получены достоверные сведения о тератогенном влиянии на эмбрион таких факторов, как внутриутробная ишемия (Hoyme H. E. et al., 1990; Berrocal T., Torres I. et al., 1999) и употребление матерью кокаина (Downing G. et al., 1991).

Полная атрезия является наследственной патологией с аутосомно-рецессивным типом наследования. При аутосомно-рецессивных заболеваниях у здоровых родителей некоторые дети оказываются больными. Это связано с тем, что оба родителя являются носителями аномального аутосомно-рецессивного гена (Olsen L., Grotte G., 1976). Для данной наследственной патологии характерно почти равное соотношение полов среди пораженных в семейных случаях, наличие кровного родства родителей и отношение пораженных к непораженным сибсам как 1:3. По такому же типу наследуются редкие сочетания данного порока с атрезиями других локализаций и пузырчаткой новорожденных. Тяжеобразная форма атрезии привратника описана при синдроме Дауна.

Патогенез атрезий и стенозов, как считается, заключается в нарушении процесса развития кишечной трубки в период между 5-й и 12-й неделями внутриутробного развития плода, когда наблюдается формирование желудочно-кишечного просвета. Возникновение атрезии желудка, по-видимому, является следствием нарушения реканализации просвета после состояния окклюзии последнего в процессе эмбриогенеза. По другой теории причина атрезии в несбалансированности темпов роста эпителиального пласта и мезенхимальных элементов. Однако, по другим данным, причиной атрезии может являться фиброз на месте сегментарных кишечных некрозов, развившихся из-за трофических сосудистых расстройств развивающегося плода (Santulli T. V., Blane W. A., 1961; Halles J. A. Jr., 1964).

Клиническая картина. Полная атрезия проявляется с первых часов жизни новорожденного рвотой без примеси желчи, вздутием эпигастральной области, дегидратацией, гипохлоремией, гипокалиемией с метаболическим алкалозом. Может наблюдаться разрыв органа. При рентгенологическом исследовании обнаруживаются расширение желудка с горизонтальным уровнем жидкости и отсутствие воздуха в кишечнике (рис. 4.2).

Неотложные мероприятия при выявлении данной аномалии развития включают назогастральную аспирацию содержимого желудка и борьбу с обезвоживанием. Хирургическое лечение короткого атретического сегмента, вовлекающего только слизистую оболочку, требует резекции мембраны и пилоропластики. Обширные атретические сегменты требуют резекции с наложением гастродуоденостомы. Гастроюностомии обычно избегают из-за возможности образования в последующем пептических язв анастомоза в отсутствие ваготомии, в желудке могут образоваться пептические язвы.



Рис. 4.2. Полная атрезия желудка (пояснения в тексте)

выглядит как узкие неглубокие втяжения на противоположных стенках желудка. При небольшом отверстии визуализируется картина «двойной» луковицы ДПК. Как правило, отмечается замедленная эвакуация бария в ДПК (Hayden C.K. Jr., 1996; Chew A.L., Friedwald J.P., Donovan C., 1992; Van Winckel M.A. J. M., Afschrift M.B., Vande Walle J.G. J., 1994).

Мембраны слизистой оболочки в области антрального отдела и привратникового канала также, особенно при значительном перекрытии просвета, могут уже в младенчестве проявляться рвотой, но чаще данная аномалия проявляется в более позднем периоде детства или уже во взрослой жизни периодической, циклической рвотой. Рутинная обзорная рентгенография обычно патологии не выявляет, но при бариевом контрастировании выявляется характерный для данной аномалии (неполная препилорическая мембрана) линейный или циркулярный дефект (рис. 4.3) наполнения в антральном или пилорическом отделе желудка (Clements J.L., Jinkins J.R., Torres W.E. et al., 1979). Если центральное отверстие в перегородке большое, то дефект



Рис. 4.3. Неполная атрезия желудка. Белыми стрелками показано циркулярное сужение в антральном отделе желудка. Черная стрелка — привратник

Дифференциальная диагностика чаще всего проводится с патологическими процессами (кисты и др.), вызывающими сдавление желудка извне или эктопированными тканями поджелудочной железы, иногда циркулярного типа. Рентгенологически данная патология выглядит как гладкий, выпуклый дефект заполнения 1–3 см в диаметре в области большой кривизны желудка (Allison J.W., Johnson III J. F. et al., 1995; Strobel C. T., Smith L.E. et al., 1978; Lai E.C. S., Thompkins R.K., 1986).

Лечение обычно проводится с применением эндоскопической техники. Лизис мембранозных образований является высокоэффективным методом лечения, позволяя тем самым избежать классического хирургического вмешательства (Berg F., Rienmuller R., Sauerbruch T., 1985).

4.2. УДВОЕНИЕ ЖЕЛУДКА

Удвоение желудка составляет примерно 3–7% всех случаев дубликаций ЖКТ. Нередко удвоение желудка сочетается с подобными аномалиями в других отделах ЖКТ (Lewis P.L., Holder T., Feldman M., 1961) и имеет эмбриогенетическое происхождение (дефект эндодермы) (McLetchie N.G. B., Purves J.K., Saunders R.L., 1954).

Наличие дополнительного органа, расположенного параллельно основному, является казуистикой. Добавочный желудок, включающий слизистую оболочку, подслизистую основу и мышечный слой, с вовлечением большой кривизны, имеет общую стенку с основным органом, отделен от главной полости, но в ряде случаев может иметь сообщение с полостью желудка или другими соседними органами, в том числе и поджелудочной железой.

Описаны случаи «зеркального» удвоения желудка, когда добавочный желудок располагается вдоль малой кривизны, имея общую мышечную стенку с основным желудком, а малый сальник отсутствует (см. рис. 4.1).

Кистозные формы удвоений встречаются в 77% случаев, чаще в антрально-пилорическом отделе, причем менее 1/3 из них сообщаются с просветом желудка, а трубчатые удвоения отмечены в 23% наблюдений.

Дивертикулярные формы удвоений очень разнообразны по форме и размерам, чаще встречаются у девочек, как, впрочем, и другие варианты удвоений желудка, и обычно локализуются вдоль большой кривизны, в преспилорической области (Lewis P.L., Holder T., Feldman M., 1961). В дне дивертикула нередко, чаще при трисомии по 20-й паре хромосом, обнаруживается ткань поджелудочной железы. Описано также сочетание кистозного удвоения желудка с секвестрацией легочной ткани (Nissan S., 1960; De Angelis V.R., 1969).

Клинически удвоение желудка обычно проявляется уже на первом году жизни младенца. Выраженность клинических проявлений зависит от размеров образования, его расположения и наличия или отсутствия соустья с основным просветом желудка. Чаще всего патология проявляет себя рвотой, медленным набором массы тела и отставанием в развитии. Картина иногда может напоминать таковую при пилоростенозе, проявляясь срыгиванием,

рвотой, неприятными ощущениями в эпигастральной области, а также ноющими, дистензионного характера ранними болями в той же зоне. Указанные симптомы прогрессируют.

У детей старшего возраста могут также наблюдаться боли в эпигастрии, увеличение живота, а также заболевание может манифестировать кровотечением, кишечной непроходимостью или прободением в брюшную полость с развитием перитонита. Редко наблюдается перфорация в просвет желудка, поджелудочную железу, поперечную ободочную кишку. Причиной перфорации может быть изъязвление гетеротопированной слизистой оболочки или перерастяжение стенки изолированного удвоения. Такую клиническую картину чаще дают кистозные образования.

Иногда при удвоении желудка выявляется опухолевидное образование в верхней половине живота с гладкой поверхностью, четкими границами, подвижное, обычно безболезненное. Такая картина характерна для изолированной формы удвоения. При сообщающейся форме удвоение может быть бессимптомным, иметь язвенноподобные клинические проявления или проявиться кровотечением (Macpherson R.I., 1993). При кровотечении появляются его типичные признаки (рвота в виде «кофейной гущи», мелена, общая симптоматика). При массивном кровотечении может наступить постгеморрагический шок. Нередко кровотечение протекает скрыто и проявляется железодефицитной анемией.

Описаны случаи образования фистул в соседние органы, а также малигнизация (Faerber E.N., Balsara R. et al., 1993).

При рентгенографии в случаях сообщающегося удвоения удается определить дополнительную полость с горизонтальным уровнем жидкости рядом с желудком или позади него. При поворотах больного в горизонтальном положении в дополнительную полость может проникнуть контрастная взвесь. Обычно удвоение регистрируется по задней или нижней поверхности вдоль большой кривизны. Изолированная дупликация выявляется рентгенологически при больших размерах и представляется однородным затемнением, по типу кистозного образования, суживающего просвет основного желудка и смещающего соседние органы, особенно петли тонкой и поперечной ободочной кишки (De Angelis V.R., 1969; Gray S.W. et al., 1964). При неполном удвоении желудка дополнительная полость при контрастировании чаще имеет вид трубки, идущей вдоль большой кривизны основной его части. При интрамуральной локализации дополнительное образование выглядит как вдавление или дефект наполнения, но без обрыва складок и инфильтрации, т.е. дает симптомы подслизистой опухоли желудка. Описаны также удвоенные пилорические каналы (Комаров Ф.И., Гребенев А.Л., 1995).

В диагностике удвоения желудка, помимо рентгенологического метода, также помогает проведение эндоскопического исследования (см. рис. 4.4 на цветной вклейке), УЗИ, КТ, МРТ (Barr L.L., Hayden C.K., Stansberry S.D. et al., 1990; Segal S.R., Sherman N.H., Rosenberg H.K. et al., 1994; Naidoo R., Singh B., 2012).

Лечится данная врожденная патология желудка с помощью хирургического вмешательства. Объем последнего зависит от размеров и вида патологии.

В случае невозможности удаления, когда в процесс вовлечен большой объем основной желудочной стенки, осуществляется частичная резекция образования, желудка или гастростомия кисты желудка.

4.3. МИКРОГАСТРИЯ

Микрогастрия — врожденная гипоплазия желудка — — относится к редким порокам развития желудка. Еще реже наблюдается **агенезия желудка**, его **отсутствие** — крайне редкий порок, сочетающийся с тяжелыми аномалиями развития других органов; микрогастрия встречается несколько чаще.

Существует мнение, что причиной данной аномалии является остановка вращения желудка в эмбриогенезе, и он остается в вертикальном положении. Данная аномалия часто сочетается с аномалиями развития сердца, трахеи, мальротацией кишечника, *situs viscerum inversus*, а также с отсутствием желчного пузыря, атрезией влагалища, наличием неперфорированного заднего прохода и другими пороками развития (Cunniff C. et al., 1993; Hasegawa S. et al., 1993). Желудок имеет тубулярную форму, и его части не дифференцированы. Пищевод обычно расширен. Содержимое желудка имеет щелочную среду, несмотря на стимуляцию гистамином.

Клиническая картина. Большинство детей с данной аномалией умирают в течение нескольких недель или месяцев. Типичным проявлением микрогастрии, когда это единственная патология, является рвота во время еды или после нее, иногда диарея. Если ребенок выживает, то ест мало, предпочитая кашицеобразную жидкую пищу. В этом случае и при правильно подобранном дробном питании прогноз более благоприятен, но дети отстают в развитии, у них часто выявляется гипохромная нормоцитарная анемия и возможно присоединение аспирационной пневмонии.

При рентгенологическом исследовании с контрастным веществом обнаруживается малый тубулярный желудок, иногда расположенный в грудной полости. Пищевод расширен, двенадцатиперстная кишка укорочена и отсутствуют ее изгибы. Иногда сигмовидная кишка расположена с правой стороны брюшной полости, а положение слепой кишки невозможно определить.

Лечение хирургическое с формированием резервуара из тонкой кишки. Из осложнений указывается на частое возникновение язв анастомоза (Velasco A.L., Holcomb G.W. et al., 1990).

4.4. ТЕРАТОМА ЖЕЛУДКА

Тератомы — врожденные опухоли, которые содержат все три основных эмбриональных слоя. Они могут встречаться в любых органах и тканях, однако в желудке встречаются довольно редко и почти исключительно у пациентов мужского пола. Обычно опухоль локализуется на задней стенке или на малой кривизне желудка, имеет массу от 50 до 1000 г и размер от 5 до 25 см. Опухоль содержит элементы нервной, гонадной, дыхательной, костной и кишечной

систем. Осложнениями желудочных тератом являются желудочно-кишечное кровотечение и обструктивные явления.

Заболевание обычно диагностируется у детей, значительно реже во взрослом возрасте. Осмотр может выявить наличие увеличения живота. Обзорная рентгенограмма брюшной полости может обнаружить в ткани опухоли отвердевшие зачатки зубов или костных образований. Верификация проводится с помощью рентгеновского исследования с контрастом, КТ и эндоскопически. Желудочные тератомы, как правило, не связаны с другими врожденными аномалиями и в дальнейшем, после оперативного лечения, имеют благоприятный прогноз (Gray S.W., Johnson H.C. Jr et al., 1964). При большом размере тератом может выполняться гастрэктомия с формированием резервуара из тонкой кишки (De Angelis V.R., 1969).

4.5. ДИВЕРТИКУЛЫ ЖЕЛУДКА

Дивертикулы желудка как аномалии его развития встречаются приблизительно с одинаковой частотой как у мужчин, так и у женщин. В целом врожденные дивертикулы желудка представляют собой сравнительно редкое заболевание: 0,01–0,05% случаев от всех заболеваний желудка, как находка на аутопсии они обнаруживаются в 0,02% случаев, а общее число описаний этой патологии в литературе сравнительно невелико (Nagata S. et al., 1994; Olsen L., Grotte G., 1976). Первое описание дивертикулов желудка приходится



Рис. 4.5. Врожденный (истинный) дивертикул желудка в области кардии (по Линденбратену Л.Д., 1995)

на 1661 г. В целом дивертикулы желудка встречаются значительно реже таковых в пищеводе и ДПК (Пасечников В.Д., Чуков З.С., 2005).

Различают истинные дивертикулы желудка, стенка которых образована теми же слоями, что и стенка желудка (см. рис. 4.1; рис. 4.5), а также дивертикулы, образующиеся при надрыве или расхождении мышечной оболочки желудка, в отверстие которого пролабирует его слизистая оболочка, образуя местное выпячивание. Врожденные дивертикулы всегда истинные.

Если для приобретенных дивертикулов первопричиной является сочетание слабости стенки органа (места прохождения сосудов и нервов) и увеличение давления в его полости, то причины и механизмы развития врожденных дивертикулов желудка не всегда очевидны. Известна ассоциация желудочных и двенадцатиперстных врожденных

дивертикулов с эктопией ткани поджелудочной железы, симулирующих опухолевые новообразования, являющихся причиной изъязвления или кровотечения. Данные образования в большинстве случаев локализуются в выходной части желудка у большой кривизны. Описаны подобные включения (хористомы) и вне дивертикулов. В этом случае данные включения ткани поджелудочной железы в подслизистый слой желудка выглядят как округлый или овальный дефект наполнения с ровными очертаниями, в центре которого может контурироваться точечное скопление бария в выводном протоке добавочной железы (Комаров Ф.И., Гребенев А.Л., 1995).

Иногда дивертикулы одновременно обнаруживаются в двенадцатиперстной и толстой кишке (более редко в тонкой), что позволяет думать о наследственном распространенном дивертикулезе пищеварительного тракта.

В целом формирование дивертикулов желудка, даже приобретенных, в значительной степени объясняется эмбриональными, анатомическими и гистологическими предпосылками (системная дисплазия соединительной ткани) (Василенко В.Х., Гребенев А.Л., 1981; Пасечников В.Д., Чуков С.З., 2005; Чернин В.В., 2010). Так, частое, до 75% всех дивертикулов желудка (Пономарев А.А., Курыгин А.А., 1987; Пасечников В.Д., Чуков С.З., 2005), расположение вблизи кардиальной части, на задней стенке свода желудка, нередко в ассоциации с хиатальной грыжей, можно объяснить особенностями направления продольных мышечных пучков в этом участке, которые расходятся в стороны к большой и малой кривизне. В данном случае причиной дивертикулеза может быть **очаговая аплазия мышечной оболочки желудка**. Данный врожденный дефект мышечной оболочки желудка как раз и располагается обычно ниже кардиального отдела. Следует, однако, отметить, что отсутствие продольного и косога мышечных слоев в кардиальном отделе желудка является нормой для недоношенных новорожденных, у которых на фоне гипоксии может возникнуть спонтанный разрыв этого отдела желудка. Этой теории придерживается и А.А. Алексеенко (1970), считая, что образование дивертикулов желудка и ДПК обусловлено именно нарушением эмбриогенеза желудочной и кишечной стенки, вследствие чего возникают неполноценные как анатомически, так и функционально участки (нервно-трофические изменения, прогрессирующие с возрастом и дающие основу образования дивертикулов даже при нормальном уровне внутрижелудочного давления). Из 161 наблюдаемого случая обнаружения дивертикулов желудка 76,8% больных были в возрасте старше 40 лет, что согласуется с данными других исследователей обнаруживших, что дивертикулы желудка наиболее часто встречаются в среднем возрасте и имеют небольшие, до 3 см в диаметре, размеры (Palmer E. D., 1973; Fine A. P., 1999). Автор отрицает значение патологического повышения внутриполостного давления как фактора, способствующего образованию и дальнейшему увеличению размеров дивертикулов (подтверждено кимографическим методом). Вместе с тем следует учесть, что во время рентгенологического или кимографического исследования пищеварительного тракта могут не возникать условия, способствующие появлению дивертикулов (Faerber E. N. et al., 1993; Berr F. et al., 1985). Кроме того, обнаружение дивертикулов в антральном отделе и привратнике не редкость. Вместе с тем в области большой кривиз-

ны желудка и препилорической зоне чаще обнаруживаются приобретенные (ложные) дивертикулы (Dickinson R.J., Freeman A.H., 1986). Однако в целом в пилорическом отделе желудка дивертикулы обнаруживаются только в 15% и 10% в других его отделах (Пономарев А.А., Курыгин А.А., 1987).

Строение стенки дивертикулов в известной степени зависит от их размеров. В дивертикулах малых размеров мышечная оболочка обычно определяется, в дивертикулах средних размеров нередко обнаруживаются лишь отдельные мышечные пучки, в крупных в большинстве случаев мышечная оболочка отсутствует.

Клиническая картина имеет мало характерных особенностей. Много зависит от локализации дивертикула. В большинстве случаев дивертикулы желудка, особенно это касается локализации в области кардии, протекают бессимптомно и выявляются при рентгенологическом или эндоскопическом исследовании пищеварительного тракта, которое было проведено по поводу других заболеваний (Velanovich V., 1994). Реже наблюдаются диспептические жалобы (диспептическая форма по А.С. Белоусову с соавт., 2002), связанные с нарушением моторики и эвакуации пищи из желудка (частая отрыжка воздухом в ответ на неадекватно принятый объем пищи и даже натошак, немотивированная тошнота, ощущение тяжести, дискомфорта, давления, боли в эпигастральной области или за грудиной). Болевой синдром, как правило, имеет характер ранних болей, чаще дистензионного характера (тупые, распирающие боли), но могут быть и неопределенные боли в верхних отделах живота (Dickinson R.J., Freeman A.H., 1986). Реже наблюдается язвенно-подобная симптоматика (псевдоязвенная форма по А.С. Белоусову с соавт., 2002). Нередко наличие симптомов псевдоопухолевого характера (снижение массы тела, субфебрилитет, анемия) — псевдоопухолевая форма по А.С. Белоусову с соавт. (2002). Осложненный характер течения для дивертикулов желудка (кровотечение, малигнизация) малохарактерен (Fork F.T. et al., 1998; Kim S.H. et al., 1999).

Диагноз обычно устанавливают рентгенологически: при заполнении желудка бариевой взвесью выявляется заполнение контрастным веществом дивертикула в виде расположенного рядом с желудком чашеподобного округлого образования (см. рис. 4.5) с четкими дугообразными контурами и верхним горизонтальным уровнем. Нередко заметна шейка дивертикула, в которой могут вырисовываться узкие складки слизистой оболочки. В отличие от язвенной ниши, нет краевого вала, размеры и форма тени меняются, прослеживаются мелкие перистальтические волны на стенках (Комаров Ф.И., Гребенев А.Л., 1995). Обязательно полипозиционное обследование больного, в том числе в горизонтальном положении по Тренделенбургу, в котором часто встречающиеся дивертикулы субкардиального отдела и дна желудка лучше заполняются контрастным веществом. На КТ дивертикулы могут выглядеть как заполненные воздухом или контрастом супраренальные массы, не расположенные в непосредственной близости с надпочечниками (Verbeeck N., De Geeter T., 1994).

Небольшие, особенно интрамуральные дивертикулы, располагающиеся на малой кривизне, в пилороантральном отделе, следует дифференцировать

от язвенной ниши, РЖ, последствий оперативных вмешательств (Hale P.C., O'Flynn W.R., 1992), очень крупные — от такой аномалии развития желудка, как удвоение. Гастроскопия позволяет также подтвердить диагноз, оценить состояние СОЖ, в частности выявить воспаление (дивертикулит) (Cunniff S. et al., 1993). Течение врожденных дивертикулов желудка нередко бессимптомно, периодически могут появляться те или иные перечисленные выше симптомы, чередующиеся с периодами ремиссии. Возможно, но очень редко, возникновение осложнений: воспаление слизистой оболочки (дивертикулит), нередко с наличием эрозий или язв, в том числе осложненных кровотечением, перфорация, особенно на фоне гнойного дивертикулита с развитием перитонита, а также перекрут ножки дивертикула с ущемлением ее и последующей гангреной. Описаны случаи развития в дивертикулах полипов и злокачественного опухолевого процесса.

При небольших, интрамуральных, бессимптомно протекающих дивертикулах, особенно в области кардии, лечение может ограничиться назначением щадящей диеты и наблюдением больного с использованием рентгенологического контроля (первый раз — через 4–6 мес, затем ежегодно). При появлении выраженных симптомов или осложнений показано хирургическое вмешательство — иссечение дивертикула или парциальной гастрэктомии. В настоящее время часто прибегают к эндохирургическому варианту вмешательства — лапароскопической дивертикулэктомии (Fork F.T. et al., 1998; Kim S.H. et al., 1999).

4.6. ЭКТОПИЯ ТКАНИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА

Участок эктопической ткани желудочной слизистой оболочки может быть найден в любой части ЖКТ и явиться причиной язвообразования, обструктивных процессов или кровотечения. У 5% людей данная патология встречается в верхнем отделе пищевода (Jabbari M. et al., 1985). Эктопия СОЖ может встречаться в тонкой кишке, толстой кишке и прямой кишке с формированием кровотокающих образований, напоминающих полипы (Lee S.M. et al., 1970; Wolff M., 1971). Дивертикул Меккеля, локализованный в дистальном отделе подвздошной кишки, может содержать желудочную слизистую оболочку с париетальными клетками, которые секретируют соляную кислоту, вызывая образование язв и кровотечения у детей и в более старшем возрасте (Cullen J.J., Kelly D.A., 1996).

4.7. ГИПЕРТРОФИЧЕСКИЙ СТЕНОЗ ПРИВРАТНИКА НОВОРОЖДЕННЫХ

Врожденный гипертрофический стеноз привратника (гипертрофический пилоростеноз, инфантильный гипертрофический пилорический стеноз) — это патологическое состояние, характеризующееся анатомическим удлинением и концентрическим сужением просвета пилорического канала вследствие гипертрофии, гиперплазии и нарушения иннервации мышечного слоя при-



Рис. 4.6. Врожденный пилоростеноз. Стрелками показан привратниковый канал (Textbook of Gastroenterology, Fifth Edition Edited by Tadataka Yamada)

вратникового канала, а также отека слизистой оболочки. Основание луковицы ДПК при этом вогнуто. Аномалия проявляется нарушением проходимости привратника (рис. 4.6). Данная патология обычно выявляется в течение первых недель, реже первого полугодия жизни ребенка.

Врожденный пилоростеноз встречается с частотой около 0,3% всех вновь родившихся, причем у новорожденных мальчиков инфантильный гипертрофический пилорический стеноз встречается чаще (1 случай за 150 рождений), чем у девочек (1 случай за 750 рождений) (Zenn M.R., Redo S.F., 1993). По имеющимся данным, у $6,4 \pm 1,2\%$ больных с пилоростенозом имеется и другая врожденная патология. В каждом пятом случае множественных пороков, включающих пилоростеноз, отмечена трисомия

по 21-й паре хромосом. Синдром Дауна (трисомия по хромосоме 21) — одна из форм геномной патологии, при которой чаще всего кариотип представлен 47 хромосомами вместо нормальных 46, поскольку хромосомы 21-й пары, вместо нормальных двух, представлены тремя копиями. Существуют еще две формы данного синдрома: транслокация хромосомы 21 на другие хромосомы (чаще на 15-ю, реже на 14-ю, еще реже на 21, 22 и Y-хромосому) — 4% случаев, и мозаичный вариант синдрома — 5%. Синдром получил название в честь английского врача Джона Дауна, впервые описавшего его в 1866 г. Связь между происхождением врожденного синдрома и изменением количества хромосом была выявлена только в 1959 г. французским генетиком Жеромом Леженом.

Пилоростеноз описан также при частичных трисомиях (1q, 5p, 13q), полных трисомиях 18, частичной моносомии 15q и считается характерным для частичной моносомии 21q. Нередко выявляются моногенные синдромы, как с аутосомно-доминантным, так и с аутосомно-рецессивным типом наследования (миастения гравис, фенилкетонурия, болезнь Гиршпрунга, синдромы Тернера, Смита—Лемли—Опитц, Корнелии де Ланге, атрезия пищевода) (Zenn M.R., Redo S.F., 1993). Наследование изолированных форм гипертрофического пилоростеноза описывается мультифакториальными моделями с пороговым эффектом. Для братьев пораженного мальчика риск 4%, для сестер — 3%. Для сибсов пораженной девочки риск — соответственно 9 и 4%. Частота пилоростеноза среди детей и сибсов пораженных примерно одинакова. При обследовании внуков больных

пилоростенозом оказалось, что у больных мужского пола риск для внуков составляет 2,32%, для внучек — 0,5%, у больных женского пола — соответственно 4,31 и 1,72%.

Очень редко встречается первичная гипертрофия мышечного слоя других отделов желудочно-кишечного тракта: пищевода, двенадцатиперстной, тощей, подвздошной кишки, илеоцекального сфинктера или множественной локализации.

Морфологически гипертрофический пилоростеноз проявляется утолщением стенки пилорического канала до 3–7 мм (норма 1–2 мм). У детей первых недель жизни визуально при данной патологии привратник имеет розовый цвет и округлую форму, напоминающую луковицу; далее он удлиняется и становится оливообразной формы, приобретая хрящевую плотность и белый цвет. При гистологическом исследовании выявляются отек, гипертрофия мышечных волокон (с преобладанием циркулярного слоя), утолщение соединительнотканых перегородок, а в дальнейшем склероз слизистого и подслизистого слоев с нарушением дифференцировки соединительнотканых структур. Ряд авторов отмечают изменения со стороны нервных сплетений привратника, в частности отсутствие клеток I типа Догеля. Предполагаемое вначале наличие аганглиоза в области привратника не подтвердилось. Вместе с тем обнаружено, что в пилорической ткани привратника с данной аномалией развития имеет место недостаточность NO-ассоциированных невральных структур и интерстициальных клеток Кахаля, что, по-видимому, может способствовать развитию стойкого спазма гладкой мускулатуры привратника (Vanderwinden J.-M. et al., 1992; Vanderwinden J.M., Liu H., 1996; Chung E. et al., 1996).

Проксимальнее обструкции желудок расширяется, стенки его гипертрофируются, на поверхности слизистой оболочки нередко могут возникать эрозии.

Клиническая картина, как правило, развивается через 3–4 нед после рождения, однако у 20% младенцев может возникнуть и раньше, постепенно нарастая (Zenn M.R., Redo S.F., 1993). Симптомы очень характерны: рвота «фонтаном», без явлений тошноты, сразу после первых глотков пищи или после наполнения желудка, истощение, электролитные нарушения, метаболический алкалоз. Физикальное обследование выявляет характерные признаки: видимую перистальтику желудка, увеличение живота, пальпаторно плотный, спазмированный привратник в виде маслины, особенно после рвоты, при расслабленной брюшной стенке (Abbas A.E. et al., 1999). Предполагают, что начало клинических проявлений может быть связано с присоединением отека слизистой оболочки. **Гипертрофический пилоростеноз** необходимо дифференцировать от других видов непроходимости привратника — мембранозного стеноза, выпадения СОЖ, сдавления аномально расположенными сосудами, тяжами и т.д.

Диагностика осуществляется с помощью клинических и инструментальных методов, в том числе рентгенологически и эндоскопически по характерным признакам. Рентгенологически в вертикальном положении больного выявляется значительное увеличение желудка в размерах за счет воздуха

и отсутствие последнего в кишечнике (Olson Ad., Hernandez R. et al., 1998). Характерными признаками являются клиновидные выпячивания по обеим кривизнам из-за нависания стенок желудка над гипертрофированной мышцей привратника. В средней части пилорического канала может определяться небольшой выступ, который изменяется в ходе перистальтики и этим отличается от язвенной ниши. В случае резкой гипертрофии мышцы контрастное вещество заполняет лишь начальную часть канала привратника. Иногда контрастирование привратникового канала возможно только после введения морфина. Данный тест также позволяет отличить врожденный стеноз от приобретенного, рубцового или опухолевого, при котором расслабления не возникает (Комаров Ф.И., Гребенев А.Л., 1995).

Начальное консервативное лечение направлено прежде всего на восстановление жидкостного баланса и электролитов, коррекцию алкалоза, связанного с неоднократной рвотой. Радикально больным с данной патологией может помочь только своевременное оперативное вмешательство. Операция выбора — пилоромиотомия Рамштедта (рассечение циркулярной мышцы от серозной оболочки до подслизистого слоя). После операции умеренная рвота может сохраняться несколько дней. Дальнейший прогноз благоприятный как для жизни, так и здоровья, однако манометрия, проведенная после хирургического лечения, обнаруживает сохранение повышенного тонуса привратника и меньшую частоту фазовой активности, чем у здоровых младенцев (Sun W.M., Doran S.M. et al., 2000). Из консервативных средств предлагалось использование атропина и эритромицина как прокинетики (Honein M.A., Paulozzi L.J. et al., 1999).

4.8. ГИПЕРТРОФИЧЕСКИЙ СТЕНОЗ ПРИВРАТНИКА ВЗРОСЛЫХ

Взрослые больные с явлениями врожденного пилоростеноза — большая редкость (Zenn M.R., Redo S.F., 1998), чаще встречается вторичный стеноз выходного отдела желудка, связанный с рубцовой деформацией привратникового канала на фоне ЯБ. Тем не менее субкомпенсированный и декомпенсированный пилоростеноз врожденного характера может наблюдаться и у взрослых пациентов. Обычно у данных больных имеется длительный анамнез явлений нарушенной эвакуаторной функции желудка, берущий свое начало с младенчества. Такие больные постоянно отмечают симптомы нарушенной аккомодации желудка: симптом раннего насыщения, тошнота, отрыжка, срыгивание, рвота, эпигастральная дистензионная боль и рвота на высоте болей, приносящая облегчение, потеря массы тела, анорексия. Физикально в эпигастрии после еды можно выявить шум плеска, а привратник пальпируется реже, чем у младенцев. Рентгенологически выявляются увеличение желудка в размерах и замедленная эвакуация, а также удлиненный и узкий пилорический канал.

В качестве радикального лечения и профилактики новообразований используются эндоскопическая дилатация, лапароскопическая пилоропла-

стика, а также пилорическая резекция и гастродуоденостомия (Kuwada S.K., Alexander G.L., 1995; Danikas D., Geis W.P., 2000).

4.9. АНОМАЛИИ РАЗВИТИЯ СОСУДОВ ЖЕЛУДКА

К редким аномалиям развития сосудов стенки желудка, которые нередко являются причиной желудочного кровотечения, относятся две следующие патологии (Белоусова И.М., 1976):

- солитарное изъязвление Дьелафуа;
- болезнь Рандю—Вебера—Ослера (телеангиоэктазия).

Язвы Дьелафуа. В 1884 г. Геллар впервые описал 2 случая смерти от кровотечения из «желудочной аневризмы». Позже Г. Дьелафуа в 1898 г. анализировал случаи 10 смертей от желудочных кровотечений из поверхностных эрозий СОЖ, на дне которых находились аррозированные артерии. Н. Berghaus и соавт. (1967) также сообщают об описанных в мировой литературе 18 наблюдениях интрамуральных аневризм мелких артерий желудка. Характерными являются описываемая массивность данных кровотечений, рецидивы и выздоровление двух пациентов после гастрэктомий.

Считается, что в основе данной патологии лежат аневризмы мелких артерий подслизистого слоя желудка (Ванцян Э.Н. и др., 1973). Вероятно, во всех этих случаях имеет место врожденный порок развития сосудов желудка. Обнаружено, что у больных диаметр патологически измененных сосудов увеличен во много раз, достигая 800–4000 мкм, при норме 120–200 мкм. В качестве причины аррозии патологически измененных сосудов обсуждается кислотно-пептический фактор и механическое повреждение. Изъязвления, а следовательно, и источник кровотечения нередко располагаются в кардиальном отделе желудка, отступая от малой кривизны на 3–4 см. Анатомической особенностью этой зоны является расположение здесь достаточно крупных артерий, которые оплетены мышечными волокнами, фиксируются ими и тем самым создают предпосылки для упорного, массивного кровотечения. Слизистая приподнимается сосудом, образуя полиповидное выпячивание 0,2–0,5 см в диаметре. В центре полиповидного выпячивания дефект слизистой с аррозированным сосудом. Изъязвления Дьелафуа, кроме желудка, могут локализоваться в дистальных отделах пищевода, двенадцатиперстной и толстой кишке (Зиновьев Д.Ю. и др., 2003).

Клиническая картина данной врожденной патологии характеризуется внезапным массивным кровотечением. При эндоскопическом исследовании можно увидеть либо эрозивно-язвенный дефект диаметром 2–5 мм, либо струйное кровотечение из него. Для диагностики может использоваться селективная ангиография.

Лечение. Вопросы использования различных вариантов эндоскопического гемостаза не изучены. Большинство авторов полагают, что консервативная терапия чаще всего безуспешна (Пономарев А.А., Курыгин А.А., 1987). Оперативное лечение должно включать в себя либо прошивание до мышечного слоя с перевязкой кровоточащей артерии, либо иссечение стенки

желудка в пределах здоровых тканей. В связи с вероятностью прорезывания тканей и возможностью рецидива кровотечения, после прошивания иссечение является более предпочтительным. D. Selluet и соавт. (1980) рекомендуют при желудочных кровотечениях на почве пороков развития сосудов их эмболизацию.

Болезнь Рандю–Вебера–Ослера — наиболее частая наследственная геморрагическая вазопатия с очаговым истончением стенок и расширением просвета микрососудов и неполноценным местным гемостазом. Наследуется данная патология по аутосомно-доминантному типу с различной встречаемостью патологического гена.

Причина заболевания до сих пор остается неизвестной. Что касается механизма развития, то, по современным представлениям, болезнь Рандю–Ослера — пример сосудистой патологии (с расстройством анатомической целостности сосудов) с врожденной тенденцией к недостаточному развитию кровеносных сосудов (сосудистая дисплазия). Такая аномалия характеризуется неполноценностью мезенхимы. Анатомическим субстратом болезни является истончение сосудистой стенки с отсутствием эластической и мышечной оболочек. Поэтому стенка представляет собой один эндотелий и окружена рыхлой соединительной тканью. В результате этого появляются артериовенозные аневризмы, которые при незначительном повреждении сосудистых стенок дают кровотечения.

Чаще всего болезнь морфологически обусловлена наличием множественных телеангиэктазий, локализующихся на коже, слизистой языка, носа, бронхов, ЖКТ. Во многих случаях болезнь Рандю–Ослера носит наследственный характер, передается по доминантному типу. Встречаются, однако, и спорадические случаи заболевания.

Клиническая картина. Хотя неполноценность мезенхимальной основы микрососудов генетически обусловлена, телеангиэктазии в раннем детском возрасте не видны и начинают формироваться лишь к 6–10 годам, чаще всего на крыльях носа, слизистой оболочке губ, десен, языка, щек, коже волосистой части головы и ушных мочек. С возрастом число и распространенность ангиэктазий возрастают, кровоточивость из них встречается чаще и бывает тяжелее. В классическом описании выделяются три типа телеангиэктазий:

- ранний — телеангиэктазии в виде небольших неправильной формы пятнышек;
- промежуточный — в виде сосудистых паучков;
- узловатый тип — в виде ярко-красных круглых или овальных узелков диаметром 5–7 мм, выступающих над поверхностью кожи или слизистой оболочки на 1–3 см.

У больных старше 25 лет часто обнаруживаются ангиэктазии двух или всех трех типов. Все они отличаются от других образований тем, что бледнеют при надавливании и наполняются кровью после прекращения давления. У большинства больных телеангиэктазии сначала появляются на губах, крыльях носа, на щеках, над бровями, на языке, деснах, слизистой оболочке носа (при риноскопии плохо выявляются даже при кровотечениях). Затем они могут обнаруживаться на любых участках кожи, включая волосистую часть головы и кончики пальцев. Иногда они хорошо видны под ногтями, могут

образовываться и на слизистых оболочках зева, гортани, бронхов, на всем протяжении желудочно-кишечного тракта, в почечных лоханках и в мочевыводящих путях, во влагалище. В большинстве случаев геморрагические явления начинаются с носовых кровотечений, очень склонных к обострениям. Интенсивность и длительность кровотечений весьма различны — от сравнительно необильных и не очень продолжительных до чрезвычайно упорных, длящихся почти непрерывно в течение многих дней и недель, приводящих к крайней анемизации больных.

Особенно упорные и опасные кровотечения наблюдаются из телеангиэктазий с локализацией в легочно-бронхиальной системе и в желудочно-кишечном тракте, в частности в желудке. Диагноз в подобных случаях устанавливается при эндоскопическом исследовании.

Продолжительно существующий ангиоматоз органов может привести к тяжелым и необратимым изменениям в них — прогрессированию легочно-сердечной недостаточности, хронической почечной недостаточности. Но среди причин смерти особенно преобладают упорные кровотечения с тяжелой постгеморрагической анемией и сердечной недостаточностью.

Диагностика болезни Рандю—Ослера не представляет трудностей при видимых телеангиэктазиях. Диагностике поражения желудка способствует эндоскопическое исследование. Исследование системы гемостаза не выявляет существенных нарушений, способных объяснить кровотечения. Возможны лишь вторичные реактивные изменения, обусловленные кровопотерей (умеренная гиперкоагуляция, тромбоцитоз), анемией или, наоборот, полиглобулией при артериовенозном шунте. Вместе с тем при множественных телеангиэктазиях возможно появление признаков внутрисосудистого свертывания крови (коагулопатия потребления) с тромбоцитопенией.

Лечение. Появлению и усилению кровоточивости способствуют воспалительные заболевания слизистой оболочки, на которых расположены телеангиэктазии, их механические травмы (даже весьма легкие), стрессовые ситуации, умственное и физическое перенапряжение, прием алкоголя и острой пищи, особенно с уксусом, который нарушает агрегацию тромбоцитов, прием ацетилсалициловой кислоты и других дезагрегантов (препаратов, препятствующих свертыванию крови), недостаточный сон, работа в ночное время. Все это нужно учитывать при воспитании детей и подростков с телеангиэктазией, выборе спортивных занятий, профессии, при трудоустройстве и др.

К хирургическому лечению приходится прибегать при частом и очень обильном желудочном кровотечении. Однако в связи с формированием новых ангиэктазий через некоторое время эти кровотечения могут возобновляться.

Общие терапевтические воздействия при болезни Рандю—Ослера, как правило, эффекта не дают. Геморрагический синдром иногда смягчается при назначении эстрогенов или тестостерона (гормональных препаратов). Менадиона натрия бисульфит (викасол[®]), кальция хлорид, желатин, гемофобин[®], этамзилат (дицинон[®]), аминокaproновая кислота не купируют и не предотвращают кровотечений.

Артериовенозные аневризмы следует удалять хирургическим путем возможно раньше, до развития необратимых циркуляторных и дистрофических изменений в органах.

ЛИТЕРАТУРА

- Белоусов А.С., Водолагин В.Д., Жаков В.П. Диагностика, дифференциальная диагностика и лечение болезней органов пищеварения. — М.: Медицина, 2002. — 424 с.
- Василенко В.Х., Гребенев А.Л. Болезни желудка и ДПК. — М.: Медицина, 1981.
- Комаров Ф.И., Гребенев А.Л. Руководство по гастроэнтерологии: В 3 т. Т. 1. — М.: Медицина, 1995. — 672 с.
- Линденбратен Л.Д., Королюк И.П. Медицинская рентгенология и радиология. — М., 1993.
- Пасечников В.Д., Чуков С.З. Дивертикулы желудочно-кишечного тракта // *Consilium Medicum*. — 2005. — № 2. — С. 3–13.
- Пономарев А.А., Курыгин А.А. Редкие неопухольевые хирургические заболевания пищевода, желудка и ДПК. — Л.: Медицина, 1987. — 232 с.
- Чернин В.В. Болезни пищевода, желудка и ДПК: Руководство для врачей. — М.: Медицинское информационное агенство, 2010. — 528 с.
- Abbas A.E., Weiss S.M., Alvear D.T. Infantile hypertrophic pyloric stenosis: delays in diagnosis and overutilization of imaging modalities // *Am. Surg.* — 1999. — Vol. 65. — P. 73.
- Allison J.W., Johnson III J.F., Barr L.L. et al. Induction of gastroduodenal prolapse by antral heterotopic pancreas // *Pediatr. Radiol.* — 1995. — Vol. 25. — P. 50–51.
- Barr L.L., Hayden C.K., Stansberry S.D. et al. Enteric duplication cysts in children: are their ultrasonographic wall characteristics diagnostic? // *Pediatr. Radiol.* — 1990. — Vol. 20. — P. 326–330.
- Berr F., Rienmuller R., Sauerbruch T. Successful endoscopic transaction of a partially obstructing antral diaphragm // *Gastroenterology*. — 1985. — Vol. 89. — P. 1147.
- Berrocal T., Torres I., Prieto G. J. et al. Congenital anomalies of the upper gastrointestinal Tract // *Radiographics*. — 1999. — Vol. 19. — P. 855–872.
- Brown R.P., Hertzler J.H. Congenital prepyloric gastric atresia: a report of two cases // *Am. J. Dis. Child.* — 1959. — Vol. 97. — P. 857–862.
- Chew A.L., Friedwald J.P., Donovan C. Diagnosis of congenital antral web by ultrasound // *Pediatr. Radiol.* — 1992. — Vol. 22. — P. 342–343.
- Chung E., Curtis D., Chen G. et al. Genetic evidence for the neuronal nitric oxide synthase gene (NOS1) as a susceptibility locus for infantile pyloric stenosis // *Am. J. Hum. Genet.* — 1996. — Vol. 58. — P. 363.
- Clements J.L., Jinkins J.R., Torres W.E. et al. Antral mucosal diaphragms in adults // *Am. J. Roentgenol.* — 1979. — Vol. 133. — P. 1105–1109.
- Cullen J.J., Kelly D.A. Current management of Meckel's diverticulum // *Adv. Surg.* — 1996. — Vol. 29. — P. 207.
- Cunniff C., Williamson-Kruse L., Olney A.H. Congenital microgastria and limb reduction defects // *Pediatrics*. — 1993. — Vol. 6. — P. 1192.
- Danikas D., Geis W.P., Ginalis E.M. et al. Laparoscopic pyloroplasty in idiopathic hypertrophic pyloric stenosis in an adult // *J. Soc. Laparoendosc. Surg.* — 2000. — Vol. 4. — P. 173.
- De Angelis V.R. Gastric teratoma in a newborn infant: total gastrectomy with survival // *Surgery*. — 1969. — Vol. 66. — P. 794.
- Dickinson R.J., Freeman A.H. Partial gastric diverticula. Radiologic and endoscopic features in six patients // *Gut*. — 1986. — Vol. 27. — P. 954–957.

- Dimmick J.E., Kalousek D.K. *Developmental Pathology of the Embryonal Fetus.* — Philadelphia: J.P. Lippincott, 1992. — P. 526.
- Downing G., Horner S., Kilbride H. et al. Characteristics of perinatal cocaine-exposed infants with necrotizing enterocolitis // *Am. J. Dis. Child.* — 1991. — Vol. 145. — P. 26–27.
- Faerber E.N., Balsara R., Vinocur C.D. et al. Gastric duplication with hemoptysis: CT findings // *AJR Am. J. Roentgenol.* — 1993. — Vol. 161. — P. 1245.
- Fine A. Laparoscopic resection of a large proximal gastric diverticulum // *Gastrointest. Endosc.* — 1998. — Vol. 48. — P. 93–95.
- Fine A.P. Laparoscopic resection of a gastric diverticulum [letter to the editor] // *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech.* — 1999. — Vol. 9. — P. 369.
- Fork F.T., Toth E., Lindstrom C. Early gastric cancer in a fundic diverticulum // *Endoscopy.* — 1998. — Vol. 30. — P. S2.
- Graadt van Roggen J.F., van Krieken J.H. Adult hypertrophic pyloric stenosis: case report and review of the literature // *J. Clin. Pathol.* — 1998. — Vol. 51. — P. 479.
- Gray S.W., Johnson H.C. Jr, Skandalakis J.E. Gastric teratoma in an adult: with a review of the literature // *South. Med. J.* — 1964. — Vol. 57. — P. 1346.
- Hale P.C., O'Flynn W.R. Late presentation of a congenital gastric diverticulum causing pyloric obstruction // *Postgrad. Med. J.* — 1992. — Vol. 68. — P. 296.
- Halles J.A. Jr. Atresia of the small intestine. Current concepts in diagnosis and treatment // *Clin. Pediatr.* — 1964. — Vol. 3. — P. 257.
- Hasegawa S., Kohno S., Tamura K. et al. Congenital microgastria in an infant with the VACTERL association // *J. Pediatr. Surg.* — 1993. — Vol. 28. — P. 782.
- Hayden C.K. Jr. Ultrasonography of the gastrointestinal tract in infants and children // *Abdom. Imaging.* — 1996. — Vol. 21. — P. 9–20.
- Honein M.A., Paulozzi L.J., Himelright I.M. et al. Infantile hypertrophic stenosis after pertussis prophylaxis with erythromycin // *Lancet.* — 1999. — Vol. 354. — P. 2101.
- Hoyme H.E., Jones K.L., Dixon S.D. et al. Prenatal cocaine exposure and fetal vascular disruption // *Pediatrics.* — 1990. — Vol. 85. — P. 743.
- Jabbari M., Goresky C., Lough J. et al. The inlet patch: heterotopic gastric mucosa in the upper esophagus // *Gastroenterology.* — 1985. — Vol. 89. — P. 352.
- Kim S.H., Lee S.W., Choi W.J. et al. Laparoscopic resection of gastric diverticulum // *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Techn.* — 1999. — Vol. 9. — P. 87–91.
- Kuwada S.K., Alexander G.L. Long-term outcome of endoscopic dilation of nonmalignant pyloric stenosis // *Gastrointest. Endosc.* — 1995. — Vol. 41. — P. 15.
- Lai E.C.S., Thompkins R.K. Heterotopic pancreas: review of 26-year experience // *Am. J. Surg.* — 1986. — Vol. 151. — P. 697–700.
- Lee S.M., Mosenthal W.T., Weisman R.E. Tumorous heterotopic gastric mucosa in the small intestine // *Arch. Surg.* — 1970. — Vol. 100. — P. 619.
- Lewis P.L., Holder T., Feldman M. Duplication of the stomach: report of a case and review of the English literature // *Arch. Surg.* — 1961. — Vol. 82. — P. 634–640.
- Macpherson R.I. Gastrointestinal duplications: clinical, pathologic, etiologic, and radiologic considerations // *Radiographics.* — 1993. — Vol. 13. — P. 1063–1080.
- McLetchie N.G.B., Purves J.K., Saunders R.L. Genesis of gastric and certain intestinal diverticula and enterogeneous cysts // *Surg. Gynecol. Obstet.* — 1954. — Vol. 99. — P. 135–141.
- Moore K.L. *Before we are Born: Basic Embryology and Birth Defects.* 4th ed. — Philadelphia, PA: W.B. Saunders, 1993. — P. 188.

Nagata S., Koyanagi T., Fukushima S. et al. Change in the threedimensional shape of the stomach in the developing human fetus // *Early Hum. Dev.* — 1994. — Vol. 37. — P. 27.

Naidoo R, Singh B. Congenital double pylorus // *Case Rep Gastrointest Med.* — 2012. — Vol.2012:537697.

Nissan S. Duplication of the stomach // *Am. J. Surg.* — 1960. — Vol. 100. — P. 59–63.

Olsen L., Grotte G. Congenital pyloric atresia: report of a familial occurrence // *J. Pediatr. Surg.* — 1976. — Vol. 11. — P. 181.

Olson Ad., Hernandez R., Hirschl R.B. The role of ultrasonography in the diagnosis of pyloric stenosis: a decision analysis // *J. Pediatr. Surg.* — 1998. — Vol. 33. — P. 676.

Palmer E.D. Gastric diverticulosis // *Am. Fam. Physician.* — 1973. — Vol. 71. — P. 1–4.

Rescorla F.J., Shedd F.K., Grosfeld J.L. et al. Anomalies of intestinal rotation in childhood: analysis of 447 cases // *Surgery.* — 1990. — Vol. 108. — P. 710.

Sadler T.W. *Langman's Medical Embryology*. 7th ed. — Baltimore, MD: Williams and Wilkins, 1995. — P. 242.

Santulli T.V., Blane W.A. Congenital atresia of the intestine. Pathogenesis and treatment // *Ann. Surg.* — 1961. — Vol. 154, N 6. P. 939–948.

Segal S.R., Sherman N.H., Rosenberg H.K. et al. Ultrasonographic features of gastrointestinal duplications // *J. Ultrasound Med.* — 1994. — Vol. 13. — P. 863–870.

Stalker H., Chitayat D. Familial intestinal malrotation with midgut volvulus and facial anomalies: a disorder involving a gene controlling the normal gut rotation? // *Am. J. Med. Genet.* — 1992. — Vol. 44. — P. 46.

Strobel C.T., Smith L.E., Fonkalsrud E.W., Isenberg J.N. Ectopic pancreatic tissue in the gastric antrum // *J. Pediatr.* — 1978. — Vol. 92. — P. 586–588.

Strobel C.T., Smith L.E., Fonkalsrud E.W., Isenberg J.N. Ectopic pancreatic tissue in the gastric antrum // *J. Pediatr.* — 1978. — Vol. 92. — P. 586–588.

Sun W.M., Doran S.M., Jones K.L. et al. Long-term effects of pyloromyotomy on pyloric motility and gastric emptying in humans // *Am. J. Gastroenterol.* — 2000. — Vol. 95. — P. 92.

Van Winckel M.A.J.M., Afschrift M.B., Vande Walle J.G.J. Ultrasound diagnosis of a prepyloric diaphragm // *J. Clin. Ultrasound.* — 1994. — Vol. 22. — P. 141–143.

Vanderwinden J.M., Liu H., De Laet M.H. et al. Study of the interstitial cells of Cajal in infantile hypertrophic pyloric stenosis // *Gastroenterology.* — 1996. — Vol. 111. — P. 279.

Vanderwinden J-M., Mailleux P., Schiffmann S.N. et al. Nitric oxide synthetase activity in infantile hypertrophic pyloric stenosis // *N. Engl. J. Med.* — 1992. — Vol. 327. — P. 511.

Velanovich V. Gastric diverticulum: endoscopic and radiologic appearance // *Surg. Endosc.* — 1994. — Vol. 8. — P. 1338.

Velasco A.L., Holcomb G.W., Templeton J.M. et al. Management of congenital microgastria // *J. Pediatr. Surg.* — 1990. — Vol. 25. — P. 192.

Verbeeck N., De Geeter T. Suprarenal mass due to a gastric diverticulum // *J. Belge Radiol.* — 1994. — Vol. 77. — P. 119–120.

Wolff M. Heterotopic gastric epithelium in the rectum // *Am. J. Clin. Pathol.* — 1971. — Vol. 55. — P. 604.

Zenn M.R., Redo S.F. Hypertrophic pyloric stenosis in the newborn // *J. Pediatr. Surg.* — 1993. — Vol. 28. — P. 1577.

Глава 5

Нарушения моторно-эвакуаторной функции желудка

В настоящее время все большее внимание в современной гастроэнтерологии уделяется исследованию моторной функции ЖКТ. Это связано с тем, что нарушения моторно-тонической функции являются важнейшими патогенетическими звеньями целого ряда распространенных функциональных и органических заболеваний пищеварительной системы. Характерно, что в основе возникновения ведущих клинических проявлений болезней органов пищеварения, в частности болевого и диспептического синдромов, лежат конкретные нарушения двигательной функции пораженных органов (Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., Маев И.В., 2007; Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., 2011; Smout M.D., 1992). Помимо этого, известно, что многие патологические состояния могут вызывать острые и хронические вторичные нарушения моторно-тонической активности органов ЖКТ с появлением соответствующих симптомов.

Острые состояния:

- кишечные инфекции (острый гастроэнтерит, гастроэнтероколит);
- травма живота, (ранение, операция, перфорация язвенного дефекта);
- воспаление брюшины;
- тромбоз брыжеечных сосудов;
- интоксикация, побочные эффекты препаратов;
- пневмония, эмпиема плевры;
- метаболические нарушения (ацидоз, гипокалиемия, гиперили гипокальциемия, гипергликемия, печеночная кома, уремия, феохромоцитомы);
- острая недостаточность кровообращения;
- послеоперационные осложнения.

Хронические состояния:

- сахарный диабет (диабетическая невропатия);
- гипотиреоз;
- дефицит витамина В₁ и В₁₂;
- дефицит белка;
- недостаточность кровообращения, инфаркт миокарда;
- ЦП;
- заболевания ЦНС (последствия нарушения мозгового кровообращения);
- амилоидоз;
- порфирия;
- системные заболевания (склеродермия, дерматомиозит, системная красная волчанка, ревматоидный артрит);
- миотоническая мышечная дистрофия;
- прогрессирующая мышечная дистрофия;
- неврологическая патология (болезни Паркинсона, Гиршпрунга, Шагаса, повреждения позвоночника, спинного мозга, рассеянный склероз и др.);
- перенесенная ваготомия;
- хронический панкреатит, аномалии, опухоли поджелудочной железы;
- артериальная мезентериальная непроходимость;
- глистные инвазии;
- кишечная псевдообструкция;
- идиопатическая дисритмия желудка (тахигастрия);
- идиопатическая антродуоденальная диссинхрония;
- *anorexia nervosa*;
- психогенная рвота.

Несмотря на столь обширный список патологий, который может быть продолжен, причин, вызывающих механическое препятствие к эвакуации содержимого, к примеру, по желудку и ДПК, немного. Так, причины механической непроходимости ДПК регистрируются на уровне 9%. Частота же хронической дуоденальной непроходимости функциональной природы, по нашим данным, составляет около 91% случаев.

Моторные расстройства желудка включают главным образом замедленную (гастропарез) и значительно реже — ускоренную эвакуацию желудочного содержимого. Различают первичные (функциональная диспепсия) и вторичные моторные нарушения, возникшие на фоне тех или иных патологических процессов в организме, в том числе в желудке и окружающих его органах. Вопросу функциональной диспепсии будет посвящена отдельная глава (см. гл. 6), в данном разделе будут рассмотрены все прочие нарушения моторики желудка, описываемые в литературе.

Дисмоторные патологические явления могут быть разной степени тяжести, от незначительных функциональных нарушений, проявляющихся легкими диспептическими расстройствами, до выраженных — гастростаза, требующего комплексного обследования с привлечением современных методов диагностики, позволяющих на основе комплексного анализа клинических проявлений и инструментальных показателей дисфункции определить патогенез моторных расстройств желудка и назначить длительную терапию с помощью эффективных средств.

5.1. ЗАМЕДЛЕННАЯ ЭВАКУАТОРНАЯ ФУНКЦИЯ ЖЕЛУДКА (СИНДРОМ ГАСТРОПАРЕЗА)

Хроническое нарушение моторной функции желудка, характеризующееся замедленной эвакуацией содержимого в ДПК при отсутствии органических препятствий (опухольный или язвенный процесс, рубцовый стеноз привратника и др.), квалифицируется как явление гастропареза, а комплекс его симптомов соответственно формирует его синдром (Camilleri M., 2007). В МКБ-10¹ может быть включен в рубрику К. 31.8. Другие уточненные болезни желудка и ДПК.

Клинические признаки гастропареза включают разные комбинации из следующих симптомов, частота которых, по данным разных авторов, варьирует: тошнота (92–93%); болевой синдром (абдоминальная боль) (46–89%); рвота (68–84%), иногда, в тяжелых случаях, может наблюдаться рвота накануне съеденной пищей; чувство раннего насыщения (60–86%); чувство дискомфорта (переполнения в эпигастрии) после еды, вздутие живота, тяжесть в эпигастрии после приема пищи (74%); (Karamanolis G. et al., 2007; Camilleri M. et al., 2011).

Характерной особенностью клинических проявлений гастропареза является то, что указанные выше симптомы строго для последнего неспецифичны, а являются универсальными признаками дисмоторных расстройств, характерных для всей гаммы желудочной патологии, включая как органические заболевания: язвенную болезнь, хеликобактер-ассоциированный гастрит, РЖ, кишечную непроходимость, хронический панкреатит, холецистит и др., так и функциональные нарушения (функциональная диспепсия) (Parkman H.P., Schwartz S.S., 1987; Parkman H.P., Yates K., Hasler W.L. et al., 2011). Это связано, как уже указывалось в 2.2, с тем, что как раз дисмоторные расстройства и приводят к появлению клинических признаков заболеваний ЖКТ. Если же моторные расстройства не наблюдаются, то даже выраженный воспалительно-атрофический процесс в слизистой оболочке желудка при тяжелом хроническом атрофическом гастрите или опухолевая патология могут длительно протекать бессимптомно.

Данные о патогномичных симптомах гастропареза разнятся и довольно противоречивы; так, в одних исследованиях обнаружена корреляция нарушений эвакуации из желудка с такими симптомами, как тошнота, рвота, постпрандиальное чувство переполнения в эпигастрии и тяжесть, а также раннее насыщение (Sarnelli G., Caenepeel P., Geypens B. et al., 2003). Меньшая корреляция обнаруживалась с болевым синдромом и вздутием живота (Sarnelli G. et al., 2003; Tack J. et al., 2004). Вместе с тем существуют исследования, не обнаружившие корреляции между выраженностью нарушений эвакуации из желудка и тяжестью основных симптомов гастропареза (Horowitz M. et al., 1991; Samsom M. et al., 2003).

Что касается частоты абдоминальной боли как проявления гастропареза, то, как мы видим, частота данного клинического синдрома заметно варьирует. Так, по базе данных Национального института здоровья США Gastroparesis

¹ Международная классификация болезней 10-го пересмотра.

Clinical Research Consortium, у 72% пациентов с гастропарезом отмечался болевой синдром. Причем в 18% болевой синдром был доминирующим признаком (Hasler W.L. et al., 2010). В другом исследовании у 90% пациентов с замедленной желудочной эвакуацией на фоне диабетического и идиопатического гастропареза также был отмечен болевой абдоминальный синдром, причем в 72% случаев боль провоцировалась приемом пищи, у 74 больных отмечалась в ночные часы и нарушала сон у 66% обследованных (Cherian D. et al., 2010). Вместе с тем следует заметить, что у большинства больных с болевым синдромом и явлениями гастропареза по базе данных Консорциума одновременно с гастропарезом регистрировались и такие патологические состояния, как синдром раздраженного кишечника (СРК), мигрень, функциональная диспепсия, фибромиалгия, тревожные состояния и депрессия (Parkman H.P., Yates K., Hasler W.L. et al., 2011; Hasler W.L., Parkman H.P., Wilson L.A. et al., 2010). Поэтому говорить на фоне указанных коморбидных состояний о специфичности болевого синдрома при гастропарезе трудно, за исключением идиопатического гастропареза, при котором болевой синдром встречается чаще (Cherian D., Sachdeva P. et al., 2010; Camilleri M., Grover M., Farrugata G., 2012; Cherian D., Parkman H.P., 2012).

В целом же абдоминальная боль или дискомфорт в эпигастрии могут наблюдаться при различных степенях выраженности гастропареза, не являясь в большинстве случаев ведущими, преобладающими признаками. Боль может быть разной интенсивности, от чувства неопределенного дискомфорта в эпигастрии после еды (чаще вследствие перерастяжения желудка), ноющих болей, до выраженного чувства жжения, или носить спастический характер (Hoogerwerf W.A., Pasricha P.J. et al., 1999). Что касается локализации боли, она чаще неопределенная, разлитая, а четкая эпигастральная боль регистрируется в 36% случаев (Hoogerwerf W.A., Pasricha P.J. et al., 1999). Прием пищи, как правило (80% больных), усиливает симптоматику, а облегчение после еды наблюдается только у 15% пациентов. На ночные боли или дискомфорт разной интенсивности жалуются до 80% пациентов (Hoogerwerf W.A., Pasricha P.J. et al., 1999). При использовании шкальной оценки выраженности симптомов заболеваний ЖКТ (PAGI-SYM) для абдоминальной боли верхних отделов ЖКТ обнаружено, что ее интенсивность в среднем находится на уровне 2,21 в масштабе от 0 до 5 (Rentz A.M., Kahrilas P., Stanghellini V. et al., 2004).

При диабетической этиологии гастропареза абдоминальные боли, часто в сочетании с чувством вздутия живота в эпигастрии, более характерны и могут представлять висцеральный, сенситивный эквивалент диабетической невропатии. Характерно, что боль, связанная с гастропарезом, обычно плохо отвечает на прокинетики и электростимуляцию (Hoogerwerf W.A., Pasricha P.J. et al., 1999).

Висцеральная гиперчувствительность к растяжению желудка во время приема пищи рассматривается как возможная причина боли или ее выраженности, остроты при гастропарезе, по аналогии с подобным расстройством при функциональной диспепсии (Lemann M., Dederding J.P. et al., 1991; Samsom M., Salet G.A. M. et al., 1995).

Возвращаясь ко всему спектру симптомов, какими может проявляться гастропарез, следует сказать, что для количественной оценки симптомов,

наблюдаемых при гастропарезе, предложены специальные анкеты для пациентов, предусматривающие расчет индекса выраженности гастропареза: Gastroparesis Cardinal Symptom Index (Revicki D.A., Rentz A.M., Dubois D. et al. 2003; 2004). В его основе лежат три шкалы, позволяющие оценить степень постпрандиального насыщения, связанного с обильным приемом принятой пищи либо раннего насыщения, тошноты/рвоты и вздутия живота, причем предложенная система используется и для дифференциальной диагностики гастропареза, функциональной диспепсии и ГЭРБ (Revicki D.A., Rentz A.M., Tack J. et al., 2004). Для оценки степени тяжести моторных нарушений при гастропарезе на основе его симптомов Американской ассоциацией по изучению моторики была предложена удобная шкала (Abell T., Bernstein R., Cutts T. et al., 2006):

I степень — легкий гастропарез. Симптомы относительно легко контролируются. Масса тела и нутриционный статус поддерживаются обычной диетой или минимальными диетическими ограничениями.

II степень — компенсированный гастропарез. Симптомы средней выраженности. Частично контролируются лекарственными средствами. Соблюдаются диетические ограничения и проведена коррекция образа жизни. Госпитализации редкие.

III степень — тяжелый гастропарез. Рефрактерность симптомов, несмотря на прием лекарств. Невозможность поддерживать нутриционный статус алиментарным путем. Вызовы врача или госпитализации частые.

В целом у больных с гастропарезом значительно снижено качество жизни (Talley N.J., Young L. et al., 2001; Punkkinen J. et al., 2008), больные часто обращаются за медицинской помощью на всех ее этапах, длительно лечатся в стационарах, что составляют весомую расходную статью (прямые затраты) в медицинских бюджетах. При этом показатели заболеваемости и смертности остаются высокими (Nyett B., Martinez F.J. et al., 2009; Jung H.K., Choung R.S. et al., 2009).

Распространенность гастропареза. Данные о распространенности гастропареза недостаточны. Вместе с тем только в США таких больных насчитывается около 5 млн (Parkman H.P., Camilleri M., Farrugia G. et al., 2010). Рассматривая эпидемиологические показатели гастропареза, прежде всего следует сказать, что, наряду с недостаточностью данных на этот счет, преобладающий контингент больных с данной патологией — женщины (82%), соотношение примерно 4:1, а возраст начала — в пределах 34 лет (Stanghellini V., Tosetti C., Paternico A. et al., 1996). Это, по-видимому, связано с особенностями гормональной активности женщин и в первую очередь прогестерона (Gill R.C., Murphy P.D., Hooper H.R. et al., 1987). Данная зависимость настолько очевидна, что некоторые исследователи считают женский пол независимым фактором риска для появления замедленной желудочной эвакуации как функционального расстройства желудка (функциональной диспепсии) (Stanghellini V., Tosetti C., Paternico A. et al., 1996). Кроме того, наличие явлений гастропареза с преобладанием явлений вздутия живота в эпигастрии нередко наблюдается у пациентов с избыточной массой тела (Hasler W.L., Wilson L.A., Parkman H.P. et al., 2011).

Явления гастропареза могут наблюдаться при значительном числе патологических состояний, наиболее частым (около трети всех случаев) является

ся сахарный диабет с преобладанием I типа (Jung H.K., Choung R.S. et al., 2009). При этом в некоторых источниках приводятся данные, что частота гастропареза при обеих формах диабета практически одинакова (Maleki D., Locke G.R. III et al., 2000; Bharucha A.E., Camilleri M. et al., 2009).

В целом в генеральной популяции частота гастропареза у больных сахарным диабетом I типа регистрируется на уровне 5%, а при II типе соответственно на уровне 1%. Вместе с тем данные медицинских центров, где эти больные концентрируются, дают цифры распространенности значительно выше (соответственно 40% для диабета I типа и 10–20% — для II) (Choung R.S., Locke G.R. III et al., 2012). В среднем частота гастропареза, имеющего своей причиной диабет, регистрируется по сравнению с другими формами на уровне 29% (Hyett V., Martinez F.J. et al., 2009).

Хирургические вмешательства, затрагивающие блуждающий нерв (резекция желудка, ваготомия), приводят к гастропарезу на уровне 13% (Hyett V., Martinez F.J. et al., 2009). Вместе с тем на первом месте по частоте — от 36% (Hyett V., Martinez F.J. et al., 2009), а по последним данным — до 60% находится идиопатический гастропарез, причина которого остается невыясненной (Parkman H.P., Yates K., Hasler W.L. et al., 2011).

Среди прочей патологии, которая может вызывать явления гастропареза, следующие: патология щитовидной железы (гипотиреоз), почечная недостаточность, патология ЦНС (повреждения стволовых структур, болезнь Паркинсона), дистрофическая миотония, мышечная дистрофия Дюшенна, склеродермия, амилоидоз, дерматомиозит, лимфома, ЯБ, кишечная псевдообструкция, электролитные расстройства (гиперкалиемия, гипокальциемия, гипомagneмия), перенесенные вирусные инфекции, онкопатология и др.

Гастропарез неоднороден и часто подразделяется на виды (типы), в зависимости от этиологии, условий возникновения, патогенеза, гистопатологии или ультраструктурных нарушений, ассоциированных с клиническими проявлениями, в первую очередь с абдоминальной болью и явлениями вздутия в эпигастрии (Camilleri M., Grover M., Farrugata G., 2012), вместе с тем такое деление, признавая превалирование идиопатического гастропареза, довольно условно и имеет малое практическое применение.

Диагностика гастропареза. Разбирая вопросы диагностики гастропареза, следует сказать, что диагностический алгоритм включает весь комплекс мероприятий, направленных на исключение в первую очередь механических причин замедленной эвакуации, во вторую — подтверждение наличия нейромышечной патологии, лежащей в основе проявлений гастропареза. Комплекс диагностических мероприятий представлен в табл. 5.1.

С точки зрения степени доказательности *уровень сильной рекомендации и высокий уровень доказательности ассоциации*¹ в идентификации причин гастропареза из перечисленного имеют: сахарный диабет, дисфункция щитовидной железы, неврологическая патология, предшествующие желудочные или бариатрические хирургические вмешательства, аутоиммунная патология. Пациенты в обязательном порядке должны подвергнуться биохимическому

¹ Здесь и везде приводятся данные по уровню доказательности и рекомендаций по Camilleri M., Parkman H.P. et al., 2013.

Таблица 5.1. Комплекс диагностических мероприятий при обследовании пациента с гастропарезом

1. Первичное обследование: а) анализ жалоб, истории болезни и данных объективного обследования; б) анализы крови, клинический и развернутое биохимическое исследование, включая полный метаболический профиль, белок и фракции, глюкозу, калий, кальций, амилазу, тест на беременность; в) исключение симптомов раздражения брюшины при сильном болевом синдроме или выраженной рвоте
2. Исключение органической патологии: а) ЭГДС (альтернатива: рентгеноскопия с контрастированием верхних отделов ЖКТ); б) УЗИ брюшной полости
3. Оценка эвакуаторной функции желудка: а) сцинтиграфия желудка; б) исследование на скрытые причины гастропареза: исследование функции щитовидной железы; исследование антинуклеарных антител; гликозилированный гемоглобин
4. Пробная терапия прокинетиками
5. При отсутствии ответа на прокинетики: электрогастрография; антродуоденальная манометрия; оценка эвакуаторной функции тонкой кишки (энтероклизис)

анализу на предмет наличия диабета и гипотиреоза. Другие тесты назначаются в зависимости от клинических проявлений и данных анамнеза. Так, наличие продромальных явлений, предшествующих появлению признаков гастропареза, может указывать на возможную вирусную природу болезни¹.

Алгоритм диагностики нарушений желудочной эвакуации диктует тщательный анализ симптомов и анамнеза заболевания на предмет выявления патогномоничных для гастропареза симптомов. Так, диагноз последнего весьма вероятен у молодой пациентки с типичными клиническими признаками. Кроме того, необходимо выявление таких расстройств, как булимия, анорексия и руминация². Если причина не ясна, то обычно выставляется предварительный диагноз идиопатического гастропареза. Вместе с тем если в анамнезе имеются указания на наличие инсулинзависимого диабета, то с большой долей вероятности у пациента имеется диабетический гастропарез. Одновременно причиной замедленной эвакуации пищи из желудка может быть не сам диабет, а противодиабетические препараты (амилин и аналоги, агонисты GLP-1), что необходимо учитывать, прежде чем ставить этиологический диагноз диабета как причины гастропареза³. Одновременно, до назначения диагностических тестов, проводится исследование уровня гликемии⁴.

Гастропарез может развиваться у больных после перенесенной операции на брюшной полости, особенно при выполнении ваготомии или повреждении блуждающего нерва. Типичным физикальным признаком является обнаружение в эпигастрии у больного шума плеска в поздний постпрандиальный период. О тяжести гастропареза может свидетельствовать наличие обезвоживания на фоне постоянной рвоты и потери массы тела.

¹ Условный уровень рекомендации, низкий уровень доказательности.

² Уровень сильной рекомендации, умеренно высокий уровень доказательности ассоциации.

³ Уровень сильной рекомендации и высокий уровень доказательности ассоциации.

⁴ Уровень сильной рекомендации, умеренно высокий уровень доказательности ассоциации.

Вторым этапом диагностики является исключение механической причины нарушенной эвакуации пищи из желудка. Такой причиной чаще всего является рубцовый стеноз привратника на фоне хронически протекающей ЯБЖ дистальной локализации или ДПК. Кроме того, следует помнить, что подобная картина характерна и для аденокарциномы антрального отдела желудка. Для верификации механических причин нарушенной эвакуации используется рентгеновский метод, предпочтительно с двойным контрастированием, и/или эндоскопическое исследование, при необходимости или в сомнительных случаях с выполнением биопсии и морфологического исследования. На мысль о нарушенной эвакуации пищи из желудка должно наводить обнаружение при утренней эндоскопии, натощак, остатков пищи в желудке. О выраженном гастростазе свидетельствует и обнаружение в желудке безоаров. Косвенно, на наличие гастропареза может указывать наличие резистентной к кислотосупрессивной терапии ГЭРБ, который может быть ее причиной¹.

Следующим этапом важно исключить все варианты тонкокишечной непроходимости, включая дуоденостаз органической природы. В этом помогает методика исследования пассажа бария по петлям тонкой кишки, методика энтероклизиса, а также КТ.

Третьим шагом является сцинтиграфическое исследование эвакуаторной функции желудка². При подготовке к проведению сцинтиграфии необходимо за несколько дней (для большинства препаратов за 48–72 ч, точнее в соответствии с фармакокинетикой препарата) отменить средства, влияющие на моторную активность ЖКТ, и желудка в частности (табл. 5.2)³.

Таблица 5.2. Вещества, влияющие на моторно-эвакуаторную активность желудка

<p>Препараты и вещества, тормозящие желудочную эвакуацию</p> <p>Наркотические анальгетики. Антихолинергические агенты. Трициклические антидепрессанты. Блокаторы кальциевых каналов. Прогестерон. Октреотид. ИПП. Ингибиторы H₂-рецепторов гистамина. Интерферон альфа. Леводопа. Сукральфат. Препараты, содержащие алюминий: алюминия оксид + магния оксид (алмагель[®]), алгедрат + магния гидроксид (маалокс[®]), релцер[®] и др. Агонисты β-адренорецепторов. Глюкагон. Кальцитонин. Алкоголь. Табак/никотин. Тетрагидроканнабинол</p>
<p>Препараты, стимулирующие эвакуацию</p> <p>Прокинетики (метоклопрамид, домперидон, итоприд, эритромицин и другие макролиды); антагонисты β-адренорецепторов</p>

¹ Умеренный уровень доказательности.

² Уровень сильной рекомендации и высокий уровень доказательности ассоциации.

³ Уровень сильной рекомендации и высокий уровень доказательности ассоциации.

Отрицательные результаты исследования эвакуаторной функции желудка (отсутствие нарушений эвакуации) у пациента с типичными симптомами, наблюдаемыми при гастропарезе, не исключают отсутствие нарушенной моторики желудка в целом. Подобные симптомы могут быть вызваны нарушением аккомодации проксимального отдела желудка, дисритмией, при которых нарушения эвакуаторной функции могут не наблюдаться (Hornbuckle K., Barnett J. L., 2000).

Вместе с тем, если нарушение эвакуации обнаружено, а типичных причин (диабет, ваготомия) нет, то необходимо продолжение поиска причины гастропареза. Следует иметь в виду, что нарушать эвакуацию пищи из желудка может неврологическая, метаболическая патология, различные эндокринные дисфункции, помимо диабета, например, как уже было указано выше, — гипотиреоз.

Только после исключения всех на сегодняшний день известных причин гастропареза должен выставляться диагноз идиопатического нарушения эвакуаторной функции желудка.

Исследование моторно-эвакуаторной и миоэлектрической функций желудка. Применение рентгенологического метода исследования желудочной моторики и эвакуаторной функции дает недостаточную информацию, так как есть ограничения по времени процедуры и сам контраст не является физиологичным стимулятором перистальтики. Вместе с тем рентгенография позволяет исключить механические причины нарушенной эвакуации, оценить состояние слизистой оболочки, полостных параметров, могущих дать косвенные данные о возможном нарушении желудочной эвакуации. Так, если барий задерживается в желудке на период 6 ч и более, даже частично, это должно наводить на мысль о наличии нарушенной желудочной эвакуации (Malagelada J. R., Rees W. D., Mazzotta L. J. et al., 1980).

Среди всех методов, позволяющих в какой-то мере оценить желудочную эвакуацию с наивысшей точностью, методом выбора является **сцинтиграфия желудка** как наиболее чувствительный и физиологичный метод исследования (Abell T. L., Camilleri M., Donohoe K. et al., 2008). Кроме того, данный метод позволяет в количественном плане, по проценту задержки эвакуации, оценить степень нарушения эвакуаторной функции желудка, а применяя соответствующего размера (до 2 мм) маркеры — и качество эвакуации (Guo J. P., Maurer A. H., Fisher R. S. et al., 2001).

Метод позволяет оценить не только характер желудочной эвакуации, но внутрижелудочную моторику: распределение пищевых масс, транзит из дистального отдела в антральный, что позволяет оценить фундальную и антральную моторику отдельно.

Исследования показали ассоциации между клиническими признаками гастропареза (тошнота, раннее насыщение, чувство распирания в эпигастрии) с расстройством транзита пищи из проксимального отдела желудка в антральный. Напротив, явления рвоты связаны больше с замедленной желудочной эвакуацией в ДПК (Gonlachanvit S., Maurer A. H. et al., 2006).

Одновременно использование методики однофотонной эмиссионной КТ (желудочная маркировка слизистой оболочки внутривенным технецием-99m)

позволяет провести оценку желудочных объемов и одновременно эвакуации, что важно для диагностики нарушения эвакуации из желудка при гастропарезе (Burton D.D., Kim H.J., Camilleri M. et al., 2005).

С помощью данного метода выявлены закономерности нарушения эвакуаторной функции при высоких уровнях гликемии, в сравнении с эугликемией, у женщин в предклимактерии (Fraser R. et al., 1990; Hermansson G., Sivertsson R., 1996).

Вместе с тем, как отмечается в ряде работ, при сокращении времени исследования до 90–120 мин (вместо положенных 4 ч), что, к сожалению, часто имеет место, теряется большое количество важной информации (Camilleri M., Malagelada J.R., Brown M.L. et al., 1985; Lartigue S., Bizais Y. et al., 1994; Jones K.L., Horowitz M. et al., 1995).

Другим перспективным методом исследования моторной активности желудка и кишечника является *телеметрический способ* передачи информации об эвакуаторной функции желудка с помощью радиокапсулы, передающей информацию не только о давлении в полости желудка и кишечника, но и о величине рН и температуре¹. С помощью данного устройства можно получать информацию о скорости транзита содержимого по пищеварительному тракту, в частности о времени эвакуации содержимого желудка в ДПК (Camilleri M., Bharucha A.E. et al., 2008). Однако следует иметь в виду, что необходимо делать поправку на размеры капсулы, с учетом того, что она может покинуть желудок преимущественно в межпищеварительный период, при «очищающей» перистальтике III фазы ММК (Cassilly D., Kantor S. et al., 2008). Вместе с тем данные, полученные с помощью радиокапсулы, коррелируют (85%) с результатами сцинтиграфического исследования эвакуаторной активности желудка от консистентной пищи (Т — 90%) (Kuo W., McCallum R. W. et al., 2008), давая при этом и динамику внутрижелудочного давления, что важно для оценки контрактильной способности его мышечного аппарата. При этом чувствительность метода для дифференцировки нормальной и патологической желудочной эвакуации составляет 0,87, а специфичность — 0,92 (Parkman P., Camilleri M. et al., 2010).

Следующим методом, также коррелирующим со сцинтиграфией желудка, является нерадиоактивный ¹³С *углеродный дыхательный тест* с использованием триглицеридов или белка водоросли спирулина (Szarka L.A., Camilleri M. et al., 2008). Суть метода в том, что метка ¹³С высвобождается от носителя в тонком кишечнике после того, как она покинула желудок и определяется в выдыхаемом воздухе, аналогично широко распространенному мочевиному дыхательному тесту (МДТ) на инфекцию *H. pylori*. Метод косвенно может дать информацию о времени, необходимом для эвакуации желудочного содержимого. Ограничением для использования данного метода являются такие сопутствующие патологические состояния, как эмфизема легких, ЦП, панкреатическая недостаточность, целиакия, особенности которых могут повлиять на результаты исследования.

Чувствительность и специфичность данного метода составляли соответственно 89 и 80% для замедленного опорожнения желудка и 93 и 80% —

¹ Уровень условной рекомендации, умеренный уровень доказательности.

для идентификации ускоренной эвакуации желудочного содержимого (Parkman P., Camilleri M. et al., 2010)¹.

Для косвенной оценки моторной и эвакуаторной активности желудка может также применяться метод *трансабдоминальной ультрасонографии*, использующей в методике 2D (двухмерное измерение) изменение параметров антрального отдела и привратника в постпрандиальный и межпищеварительный периоды (Savoie-Collet C., Savoie G., Smout A., 2003; Ahmed A.V., Gilja O.N. et al., 2009). Данная методика обеспечивает простую и прямую оценку желудочного освобождения в клинических целях.

Трехмерная (3D) ультрасонография дает возможность оценивать внутрижелудочное распределение содержимого и объем полости органа, в частности увеличение объема антрума при гастропарезе и функциональной диспепсии в постпрандиальный период (Hausken T., Sondena K. et al., 1997; Mundt M.W., Samsom M., 2006). Безусловно, трехмерная ультрасонография предоставляет намного больше информации о желудочной патофизиологии моторики, чем 2D ультрасонография, но это высокочувствительная методика, отнимающая много времени, требующая особой, дорогой техники и высококвалифицированных операторов (Parkman P., Camilleri M. et al., 2010).

Оценка продолжительности эвакуации в 2D-режиме ведется по времени восстановления параметров межпищеварительной конфигурации указанных отделов желудка (Hveem K., Jones K.L., Chatterton et al., 1996). Для определения скорости потоков жидкого содержимого через пилорический канал может также использоваться цветная дуплексная сонография. Кроме того, УЗИ может дать информацию и о состоянии аккомодации проксимальных отделов желудка, также по динамике изменений их параметров в процессе приема пищи.

Для регистрации электромиографических показателей моторного аппарата желудка может использоваться *метод периферической компьютерной электрогастроэнтеромиографии* (см. 3.2.10) (Chen J.Z., McCallum R. W., 1993). Данный метод, также коррелирующий с данными сцинтиграфического исследования моторной активности желудка при ее нарушениях, основанный на оценке колебаний амплитуды миоэлектрической активности в постпрандиальный период, позволяет дополнительно выявить такие нарушения моторики (дисритмии), как тахигастрия, брадигастрия. Обнаружено, что при идиопатическом и диабетическом гастропарезах выявляется снижение амплитуды колебаний электрической активности (Chen J.D. Z., Lin Z. et al., 1996). Отклонения в миоэлектрической активности описаны также при всех видах тошноты и рвоты (морская болезнь, токсикоз беременных, идиопатическая тошнота и рвота) (Camilleri M., Hasler W. et al., 1998).

В целом метод гастрографии является информативным добавлением к методике сцинтиграфии желудка. Метод позволяет более полно оценить его моторные нарушения, при этом изменение миоэлектрических показателей может дать даже более раннюю информацию о надвигающихся дисмоторных нарушениях, чем просто данные о времени эвакуации из желудка, которые на ранних этапах развития болезни могут быть еще не изменены (Koch K.L.,

¹ Уровень условной рекомендации. умеренный уровень доказательности.

Stern R.M. et al., 1989). Так, у больных диабетом уже гипергликемия является причиной появления такой дисритмии, как тахигастрия (Jebbink R.J., Samsom M. et al., 1994).

Метод *антродуоденальной манометрии* характеризует координацию желудочной и дуоденальной моторной активности как в период покоя, так и после приема пищи. Метод показан в случаях: идиопатической тошноты и рвоты; гастро- и дуоденостаза (нейропатические или миопатические расстройства); при признаках кишечной псевдообструкции (Camilleri M., Hasler W. et al., 1998). Уменьшение антральной контрактильности и III фазы ММК, возникающее в ДПК раньше, чем в желудке, может быть признаком формирующегося гастропареза. Замедлять эвакуацию путем сопротивления потоку эвакуируемых пищевых масс могут и обнаруживаемые данным методом явления пилороспазма и эпизодов спастических сокращений ДПК (Camilleri M., Brown M.L., Malagelada J.R., 1986).

Перспективным методом диагностики нарушений желудочной эвакуации является *внутрижелудочная импедансометрия*, основанная на оценке динамики суммарного импеданса, обратно пропорционального степени наполненности желудка. В 2001 г. О.А. Саблиным, А.Н. Куликовым и соавт. предложен способ исследования эвакуации из желудка пищи различного нутритивного состава с использованием указанного метода.

В целом с определенным постоянством данным методом выявляется гипомоторика желудка — снижение индекса антральной перистальтической активности (в среднем меньше, чем одно сокращение в минуту), коррелирующая со скоростью эвакуации консистентного содержимого желудка (Thumshirn M., Bruninga K., Camilleri M., 1997). Антродуоденальная манометрия при миопатии (склеродермия, амилоидоз) выявляет снижение амплитуды сокращений без изменения их распространения. При нейропатии, напротив, амплитуда не изменена, но имеются нарушения в распространении сокращений (Camilleri M., 1993; Camilleri M., Hasler W., Parkman H.P. et al., 1998).

Магнитно-резонансная томография является стремительно развивающимся диагностическим методом, дающим сегодня при применении современных скоростных методик много информации о функции и структуре органов ЖКТ, в частности о состоянии моторной активности желудка и кишечника в режиме реального времени. МРТ обеспечивает детализацию анатомического строения органов и способность отображения перемещений содержимого желудка, кишечника, желчного пузыря, динамики изменений параметров органов (объема, скорости опорожнения) в процессе их функционирования (Bonapace E.S., Davidoff S. et al., 2000).

Методика МРТ при гастропарезе применяется недавно. Так, исследование на 10 больных с явлениями гастропареза и 10 здоровых обследованных выявило уменьшение скорости антрального распространения волны и индекса подвижности в группе больных с гастропарезом (Wasdholtz B.D., Anderson A.E., 1990).

Желудочные объемы, измеренные при МРТ, более реалистичны, чем измеренные другими методами (Rigaud D., Bedig G. et al., 1988). Кроме всего прочего, при измерении желудочного объема с помощью МРТ есть возмож-

ность оценить, что создает данный объем — воздух или пища (жидкость) (Szmukler G.I., Young G.P. et al., 1990). Из недостатков метода, кроме высокой стоимости, — невозможность его проведения у пациентов с металлическими имплантатами, избыточная масса тела и необходимость длительного нахождения в приборе в горизонтальном положении.

В заключение следует сказать, что, проводя диагностику гастропареза, следует иметь в виду, что такие патологические состояния, как ускоренная желудочная эвакуация или функциональная диспепсия, могут давать сходные с гастропарезом клинические данные, и поэтому до назначения прокинетики или электростимуляции очень важна¹ диагностика замедленной эвакуации доступными инструментальными методами, указанными выше (Bredenoord A.J., Chial H.J. et al., 2003; Tack J., Bisschops R., Sarnelli G., 2004; Camilleri M., Parkman H.P. et al., 2013).

5.1.1. Диабетический гастропарез

Как сказано выше, практически самой частой этиологической причиной нарушений моторной активности желудка и кишечника вторичного генеза является сахарный диабет (Soykan I., Sivri B. et al., 1998).

Удачное определение данной формы гастропареза приводится в статье О.А. Саблина с соавт. (2010): авторы предлагают под термином «диабетический гастропарез» подразумевать двигательное расстройство желудка при сахарном диабете, в основе которого лежит нарушение его эвакуаторной функции, проявляющееся эпизодами тошноты, возникающей несколько раз в неделю, кратковременными эпизодами рвоты (не реже одного раза в неделю) или стереотипными приступами рвоты (продолжительностью до недели), возникающими не менее трех раз в год. Как указывают и сами авторы, к сожалению, в данном определении отсутствуют объективные инструментальные критерии.

Исследования структуры и функции гладкой мускулатуры желудка, двенадцатиперстной и тонкой кишки у больных сахарным диабетом выявили разнообразные нарушения по типу гипомоторики и снижения транзита, ускорения перистальтики и диарейного синдрома, а также сохранение нормальной функции ЖКТ у ряда больных. С ускорением кишечного транзита коррелировали дисбиотические процессы в тонкой и толстой кишке, явления вторичного хронического панкреатита, нарушение рециркуляции желчных кислот (Keshavarzian A., Iber F.L., 1986; Dooley C.P. et al., 1988). Гипомоторные нарушения у больных сахарным диабетом могут выражаться в виде гастропареза, дуоденальной псевдообструкции, подтвержденной проведением дуоденальной манометрии (Camilleri M., Malagelada J.-R., 1984). Исследования моторной активности желудка, двенадцатиперстной и тонкой кишки выявляют отклонения в индукции и частоте III кишечной фазы мигрирующего моторного комплекса (ММК), возникновение ММК в раннем постпрандиальном периоде (Fich A., Neri M., Camilleri M. et al., 1990).

Диабетический гастропарез является осложнением сахарного диабета, преимущественно инсулинозависимого, с длительным анамнезом и явления-

¹ Уровень сильной рекомендации и умеренной доказательности ассоциации.

ми невропатии с дисбалансом вегетативной регуляции функций внутренних органов, периферической диабетической невропатии, нефропатии и сосудистой патологии (микро- и макроангиопатии).

В целом гастропарез, развивающийся при сахарном диабете, по мнению М. Camilleri и соавт. (2012), можно рассматривать как субтип гастропареza, связанный с внешней невропатией (внешний невропатический гастропарез), подобно таковой, развивающейся после хирургических операций на желудке, затрагивающих блуждающий нерв, которые будут описаны ниже.

Эпидемиологические исследования, касающиеся частоты развития диабетического гастропареza, дают разные данные. Так, исследования, приводимые Р. Vytzer, N.J. Talley и соавт. (2001) и D. Maleki и соавт. (2000), указывают, что частота развития диабетического гастропареza колеблется в пределах от 5 до 12% случаев. По другим данным, диабетический гастропарез развивается чаще — у 30–40% больных диабетом I типа с длительным анамнезом заболевания и в 10–20% при диабете II типа (Thumshirn M., Bruninga K., Camilleri M., 1997). Как сказано выше, на частоту влияет место сбора информации о распространенности (медицинские центры или общая популяция). Общим является тот факт, что возможность развития диабетического гастропареza, как и прочих его осложнений, напрямую связана с течением заболевания, и конкретно — с уровнем и длительностью гипергликемии (Kong M.-F., Horowitz M., Jones K.L. et al., 1998).

Классическими клиническими проявлениями диабетического гастропареza являются тошнота и рвота. Кроме того, часто наблюдаются чувство дискомфорта в эпигастрии после еды, раннее насыщение, тяжесть в эпигастрии после еды, вздутие верхних отделов живота через полчаса-час после приема пищи. Как уже было сказано выше, не всегда тяжесть эвакуаторных нарушений напрямую коррелирует с выраженностью клинической симптоматики. И наоборот, при выраженных симптомах степень нарушений может быть минимальной. Причина здесь, по-видимому, как в пороге чувствительности рецепторного аппарата, в гипо- или гиперчувствительности, напрямую связанных с явлениями невропатии, так и в прочих моторных нарушениях. Так, хороший клинический эффект прокинетики домперидона у больного с диабетическим гастропарезом не коррелировал с улучшением эвакуаторной функции желудка, но корригировал дисритмию (Kong M.-F., Horowitz M., Jones K.L. et al., 1998).

Несмотря на то что диабетический гастропарез является спутником длительного и довольно тяжелого течения диабета, по последним данным, обнаруживается, что диабетический гастропарез прогрессирует довольно медленно (Kong M.-F., Horowitz M., Jones K.L. et al., 1998) и редко сопровождается выраженными сопутствующими нарушениями моторики ЖКТ, однако таковые могут иметь место (дуоденостаз, гипомоторная дискинезия желчного пузыря, инертная толстая кишка), сопровождаясь соответствующей симптоматикой (Samsom M., Salet G.A. M. et al., 1995):

- фундальная релаксация с антральной дилатацией;
- дизритмия;
- антродуоденальная дискоординация;

- антральная гипомоторика;
- висцеральная гиперчувствительность.

Гастропарез, как таковой, в том числе и терминологически, в конечном итоге может являться и является заключительным этапом в каскаде развития комплексных нарушений моторной активности желудка у больного сахарным диабетом. Данный синдром подчеркивает своим названием наличие нарушенной эвакуаторной функции желудка и призывает врача к соответствующим терапевтическим мероприятиям, например к назначению прокинетики.

С другой стороны, гастропарез оказывает непосредственное влияние на течение сахарного диабета. При этом нарушения эвакуации содержимого желудка существенно влияют на абсорбцию лекарственных веществ и нутриентов, что может приводить к часто повторяющимся и тяжело корригируемым явлениям гипо- и гипергликемии, что, в свою очередь, может свидетельствовать о возможном наличии нарушений моторно-эвакуаторной функции желудка (Horowitz M. et al., 2002). Следует иметь в виду, что клинические проявления гастропареза, в первую очередь тошнота, выраженная рвота и анорексия, при диабете могут возникать приступообразно с длительными периодами (недели, месяцы) ухудшения состояния, нарастающей гипергликемией и с развитием обезвоживания. Причины таких явлений остаются неясными.

Помимо собственно моторных расстройств, при диабетическом гастропарезе возможно наличие изменений со стороны СОЖ, вплоть до эрозивного поражения, а также общих обменных нарушений, включая электролитные расстройства и трофологическую недостаточность.

Наиболее вероятным патогенезом развития диабетического гастропареза является нарушение нервной, в первую очередь вагусной, регуляции желудочной моторной функции (парасимпатическая дисфункция), вследствие развития диабетической нейропатии, демиелинизации блуждающих и симпатических нервных стволов, снабжающих ДПК. Характерно, что морфологических отклонений методами обычного гистологического исследования в структурах желудочного межмышечного сплетения выявлено не было (Yoshida M.M., Schuffler M.D., Sumi S.M., 1988). Вместе с тем экспериментальными исследованиями на животных (экспериментальная модель диабета) обнаружены отклонения в нейротрансмиссии тормозящих и стимулирующих воздействий дисфункции автономной нервной системы и гладкой мускулатуры желудка (Vinik A.I., Ziegler D., 2007). Наблюдалось нарушение ингибиторного эффекта NO-ассоциированных нервных структур (Takahashi T., Nakamura K. et al., 1997), повреждение миоцитов и потеря интерстициальных клеток Кахала (Shah V., Lyford G., 2004; Horvath V.J., Vittal H. et al., 2005; Horvath V.J., Vittal H. et al., 2006; Choi K.M., Gibbons S.J. et al., 2008), иницирующих желудочную миоэлектрическую активность, причем степень угнетения моторики была пропорциональна уменьшению количества клеток, что не характерно, например, для идиопатического гастропареза (Grover M., Bernard C.E., Pasricha P.J. et al., 2012).

В целом наличие клеточных дефектов при гастропарезе все чаще признается исследователями (Vittal H., Farrugia G. et al., 2007). Они включают потерю экспрессии nNOS (Iwasaki H., Kajimura M. et al., 2006), чаще не сопро-

вождаемой нейронной потерей и поэтому потенциально обратимой (Miller S., Narasimhan R. et al., 2008).

В эксперименте на грызунах с явлениями диабета также обнаружены дефекты в нитроэргической ингибиторной активности, а также в посттрансляционной модификации фермента, включая очень важный компонент ее активности, процесс димеризации и межбелкового взаимодействия (Gangula P.R., Maner W.L. et al., 2007; Rao Y.M., Chaudhury A. et al., 2008; Chaudhury A., He X.D. et al., 2009).

Обнаружение данных явлений может облегчить понимание таких клинических явлений, как гендерный уклон гастропареза, а также роль других важных молекул, участвующих в нитроэргической экспрессии, и таких функций, как вагальная ацетилхолиновая активность, осуществляемая через никотиновые рецепторы, инсулин и nNOS кофактор, тетрагидробиоптерин (Watkins C.C., Sawa A. et al., 2000; Gangula P.R., Maner W.L. et al., 2007).

При сахарном диабете за счет нейропатии не исключено, что в условиях усиления свободно-радикального окисления и нарушения тканевого метаболизма оксида азота нарушается соотношение фаз мигрирующего межпищеварительного моторного комплекса, нормальный электрический ритм желудка замещается бради-, тахигастрией или смешанными формами дисритмии (Korenaga K., Micci M.A. et al., 2006; Choi K.M., Gibbons S.J. et al., 2008; Jeyabal P.V., Kumar R. et al., 2008). Чаще регистрируются увеличенная частота мигрирующего моторного комплекса, уменьшенная частота антральных постпрандиальных сокращений (в норме меньше 1 мин в течение первого постпрандиального часа) и плохо развитый постпрандиальный образец кишечной моторной активности с возвращением ММК в период около 2 ч после приема консистентной пищи (500 ккал) (Camilleri M., Malagelada J.-R., 1984). Несколько реже и не так регулярно регистрируются дискоординация и высокоамплитудные эпизоды дуоденальной и тощекишечной моторной активности. Когда у пациента регистрируются все вышеописанные манометрические показатели, но явных признаков нейропатии нет, то данные явления могут быть отнесены на счет нервно-мышечной патологии или дисфункции интерстициальных клеток Кахаля (Camilleri M. et al., 2012).

Присутствие таких манометрических показателей, как увеличение числа III фазы ММК, и возникновение ММК в раннем постпрандиальном периоде может свидетельствовать о более вероятном нарушении внешней иннервации, нежели о наличии автономной нейропатии (Fich A., Neri M., Camilleri M. et al., 1990).

Таким образом, манометрия не может в полной мере дифференцировать внешний и автономный нейропатические варианты гастропареза. Помочь могут специальные тесты, указывающие на вовлеченность в патологический процесс блуждающего нерва (например, определение уровня панкреатического полипептида в плазме крови с использованием мнимого кормления, теста, подобно таковому для определения роли вагуса в желудочной гиперсекреции (Горбунов В.Н., Столярчук Е.В., 1996).

Антродуоденальная манометрия при миопатических расстройствах характеризуется нормальной, но низкоамплитудной моторикой, как в антральном

отделе желудка, так и в дуоденоеюнальном сегменте, причем в последнем давление ниже (Greydanus M.P., Camilleri M., 1989).

Как было сказано выше, большое число нейротрансмиттеров, включая норадреналин, ацетилхолин, 5-гидрокситирамин и оксид азота, вовлечено в процесс запуска, поддержания и регулирования желудочной моторики. Так, NO, продуцируемый нейрональной NO-синтетазой в ауэрбаховом сплетении, вызывает релаксацию проксимального отдела желудка, приводя к торможению скорости эвакуации его содержимого (Watkins C., Sawa A., Jaffrey S. et al., 2000). Тормозит эвакуаторную активность и энтерогастрон GLP-1 (Sanger G.J., Lee K., 2008). Имеются данные также о нарушении регуляторной активности таких медиаторов, обеспечивающих обратную связь между моторной активностью тонкой кишки и желудка, как холецистокинин, PYY и грелин (Sanger G.J., Lee K., 2008).

Ключевым звеном патогенеза указанных расстройств является диабетическая микроангиопатия. Гипергликемия приводит к гликированию белков в стенках интраневральных сосудов, утолщению этих стенок, ишемии нервов, нарушению проведения импульсов (Саблин О.А. и др., 2010). Причем острая гипергликемия может приводить к нарушению эвакуаторной функции желудка даже без развития автономной нейропатии (Nematy M.O., Flynn J.E. et al., 2006; Nguyen N.Q., Fraser R.J. et al., 2006).

Ю.Г. Лейтес, Г.Р. Галстян и соавт. (2007) предлагают следующие механизмы патогенеза гастропареза:

- дисфункция автономной нервной системы;
- дисрегуляция секреции и действия гормонов, инкретиннов;
- электролитные нарушения, связанные с уремическим и кетоацидотическим состоянием.

Вместе с тем следует иметь в виду, что торможение эвакуаторной функции желудка и моторики всего ЖКТ на фоне гипергликемии является естественной физиологической реакцией, направленной на снижение скорости всасывания глюкозы и гипергликемии, при этом степень замедления моторики прямо пропорциональна уровню гипергликемии (Шишкин А.Н., Кирилук Д.В., 2007; Samsom M. et al., 2009).

Как уже указывалось выше, явления гастропареза возникают и при сахарном диабете II типа, отличаясь ускоренным развитием процесса, вероятно, связанным с недостаточностью рецептивного расслабления фундального отдела желудка на фоне измененной вагальной регуляции (Frank J.W., Saslow S.B. et al., 1995).

Отмечено, что гипергликемия как таковая обратимо влияет на моторную активность желудка, подавляя в целом мышечную работу и вызывая дискоординацию ее деятельности. При этом уменьшаются антральные сокращения, выраженность антральной активности III фазы, возникают дисритмия (преимущественно тахигастрия) и задержка желудочной эвакуации (Rayner C.K., Samsom M. et al., 2001). Нормализация уровня глюкозы сыворотки крови приводит к улучшению миоэлектрической активности гладкомышечного аппарата желудка, восстановлению нарушенной эвакуаторной функции и активности III фазы антральной ММК (Fraser R.J., Horowitz M. et al., 1990).

По-видимому, также имеет место и отрицательное влияние на активность вагусной иннервации через глюкозозависимые невральные структуры, идентифицированные в ЦНС (Lam W.F., Masclee A.A. M., de Boer S.Y. et al., 1993). Характерно, что данный глюкозо-токсический эффект на желудочную моторику может быть ингибирован индометацином, по-видимому, через влияние на обмен простагландинов, показывая их возможное участие в развитии моторных нарушений, связанных с гипергликемией (Hasler W.L., Soudah H.C., Dulai G. et al., 1995).

Как уже было сказано, на желудочную моторику, угнетая ее, влияет и постпрандиальная гликемия. Вместе с тем нарушенный процесс своевременной эвакуации пищи в ДПК, в свою очередь, приводит к непредсказуемым колебаниям глюкозы в крови у больного сахарным диабетом и даже бывает причиной развития гипогликемии на фоне несбалансированного введения инсулина на фоне приема пищи. Развитие такого дисбаланса с уровнем глюкозы в крови на фоне предшествующей стабильности введения инсулина, диеты и гликемии может быть косвенным признаком развивающегося гастропареза.

Наоборот, ускоренная эвакуация является причиной гипергликемии (Parkman H.P., Gonlachanvit S. et al., 2003).

Примечательно, что длительная терапия прокинетиками, восстанавливающими желудочную эвакуацию, положительно влияет на уровни глюкозы в крови и гликированный гемоглобин (HbA1c) (Ueno N., Inui A., Asakawa A. et al., 2000), но этот феномен еще требует дальнейших исследований.

Пациенты с инсулинозависимым диабетом восприимчивы к дистензии желудка пищей, в частности его проксимальных отделов, на фоне гипергликемии и гиперсенситивности, что рано рождает явления выраженной тошноты, чувства переполнения в эпигастрии, ранней эпигастральной боли в ответ на прием пищи и рвоты, приносящей облегчение и нередко содержащей примесь желчи как признака ДГР, также нередкого в данных условиях. (Samsom M., Salet G.A. M. et al., 1995).

Разбирая явления патологии моторной функции желудка при сахарном диабете, нелишним будет указать, что параллельно нарушению эвакуации идет и снижение уровня желудочного кислотообразования в желудке, за счет развития морфофункциональных изменений в слизистой оболочке, что необходимо учитывать при ведении данных больных, в частности, назначая изолированную терапию ИПП при диабетической гастропатии (Саблин О.А. и др., 2010).

5.1.2. Гастропарез как результат хирургических вмешательств на пищеводе и желудке

Данный вариант гастропареза может возникать как результат оперативного вмешательства на блуждающем нерве (различные варианты ваготомии), на желудке (резекции), при комбинированных операциях, а также травм и прочих повреждений путей вагальной иннервации.

Постваготомический гастропарез. Гастропарез, возникший после оперативного вмешательства на блуждающем нерве (ваготомия), описан давно, со времени начала применения такого метода лечения ЯБ, как стволовая

ваготомия (Koo J., Lam S.K., Chan P. et al., 1983; Eagon J.C., Miedema B.W., Kelly K.A., 1992). Как уже неоднократно было сказано, блуждающий нерв участвует в иннервации желудка, контролируя не только желудочную секрецию, но и моторную функцию. В частности, под контролем вагуса находятся такие важные моторные функции фундального и антрального отделов, как соответственно желудочная аккомодация (депонирование пищи) и собственно пищеварительная функция желудка (перемешивание и эвакуация).

При большинстве ваготомий развивается эффект задержки эвакуации компонентной пищи наряду с ускорением транспорта жидкостей. Для компенсации развития гастропареза при ваготомии обычно одновременно проводились операции пилоропластики или гастроэнтеростомии, своеобразным образом дренирующие желудок и компенсирующие явления гастропареза. Вместе с тем приблизительно у 5% пациентов, подвергшихся ваготомии с антральной резекцией и гастроеюностомией, развивается серьезный постхирургический гастропарез (Eagon J.C., Miedema B.W., Kelly K.A., 1992). Подобная ситуация развивается и при хирургических методах лечения декомпенсированной органической обструкции антропилорического отдела желудка. Связано это с тем, что длительное существование препятствия к эвакуации пищи вызвало компенсаторные процессы (дилатация желудка, гипертрофия мышечного слоя) и последующую декомпенсацию на фоне дистрофии мышечного аппарата желудка. Удаление препятствия полностью проблемы с замедленной эвакуацией не решало, так как дистрофичный мышечный аппарат уже не мог выполнять полноценную работу по эвакуации пищи, даже при отсутствии механических препятствий к изгнанию.

Гастропарез на фоне дуоденоюноанастомоза. Хирургические операции с образованием феномена слепой петли, в частности наложения Y-образного дуоденоюноанастомоза по Roux-en-Y, предложенного Gregoire (Франция) в 1920 г. для лечения синдрома верхней брыжеечной артерии, могут вызвать синдром Roux-en-Y, характеризующийся развитием гастростаза с характерным симптомокомплексом: постпрандиальная абдоминальная боль, вздутие живота, тошнота и рвота (Eagon J.C., Miedema B.W., Kelly K.A., 1992). Комбинация ваготомии с дистальной резекцией желудка и Roux-en-Y гастроеюностомией предрасполагает к возникновению явлений гастростаза, возникающего вследствие замедленной эвакуации из остаточной части желудка и анастомозированного с ним отводящего отрезка тонкой кишки (Mathias J.R., Fernandez A., Sninsky C.A. et al., 1985; Eagon J.C., Miedema B.W., Kelly K.A., 1992). Причиной гастростаза является смена локализации водителей ритма (эктопия) в резецированных отрезках тощей кишки и измененное ретроградное направление перистальтической волны в сторону желудка, что создает функциональную псевдообструкцию в отводящем сегменте анастомоза (Mathias J.R., Fernandez A., Sninsky C.A. et al., 1985).

Гастропарез, развивающийся у пациентов с селективной ваготомией, блокирующей активность париетальных клеток желудка, характеризуется, как правило, преходящими миоэлектрическими отклонениями, исчезающими со временем (Geldof H. et al., 1990). Если такие нарушения более стойкие и выраженные, это, как правило, связано с погрешностями оперативного

вмешательства, носящего не вполне селективный характер (Tobi M., Holtz T., Carethers J. et al., 1995).

Постфундопликационный гастропарез является в настоящее время самой частой — 52% — причиной развития постхирургического гастропареза (Sarosiek I., Yates K.P., Abell T.L. et al., 2011). После операции на пищеводе при ГЭРБ (фундопликация по Ниссену), как правило, возникает умеренное ускорение желудочной эвакуации жидкости, связанное с увеличением внутрижелудочного давления из-за нарушения механизма рецептивного расслабления проксимального отдела желудка, в свою очередь, обусловленного созданием из области дна желудка манжеты, охватывающей муфтообразно кардиальный отдел пищевода (Bais J.E., Samsom M., Boudesteijn E.A. et al., 2001). Это может вызвать соответствующую симптоматику — чувство ускоренного насыщения, тяжесть в эпигастрии после приема пищи. Нередко у пациентов с ГЭРБ и признаками замедленной эвакуации пищи из желудка, что, по данным исследований, проведенных на нашей кафедре, является нередким явлением и наблюдается в 68,8% (Задорова М.Г., 2004), операция фундопликации ликвидирует не только явления рефлюкса, но и это нарушение (Bais J.E., Samsom M., Boudesteijn E.A. et al., 2001). Однако данное явление имеет место далеко не всегда, т.е. не является универсальным явлением для всех больных ГЭРБ с замедленной эвакуацией, прооперированных по Ниссену, а эвакуация твердой пищи может даже ухудшиться (Fich A., Neri M., Camilleri M. et al., 1990). Поэтому, для подстраховки, пациентам с ГЭРБ, ассоциированной с нарушенной эвакуацией пищи из желудка, иногда выполняют пилоропластику.

Вместе с тем после фундопликации по Ниссену, в том числе и у пациентов с ГЭРБ, ассоциированной с нарушениями эвакуации, имевшими место до операции, может возникнуть и противоположное состояние. Так, у некоторых больных нарушается механизм регулирования внутрижелудочного давления с помощью физиологической отрыжки. У пациентов с данным явлением появляются жалобы на чувство переполнения после еды в эпигастрии, дистензионные боли, вздутие живота в эпигастрии (Naque M., Pehlivanov N., Moncure M. et al., 2001). У ряда больных, по-видимому, явления постпрандиальной гипомоторики антрального отдела или нарушения эвакуации возникают в послеоперационном периоде (Hunter R.J., Metz D.C., Morris J.V. et al., 1996), вероятно, из-за повреждения блуждающего нерва во время лапароскопической операции (Lundell L.R., Myers J.C., Jamieson G.G., 1994), некорректной селективной ваготомии, иногда проводящейся одновременно с фундопликацией у больных с ГЭРБ, сочетанной с ЯБ или выраженной гиперхлоргидрией. Частота подобных осложнений колеблется от 4 до 40% (Trus T.L., Richardson W.S. et al., 1997; DeVault K. R., Floch N.R. et al., 2001).

Вместе с тем, как правило, нарушения эвакуации после перенесенной фундопликации в течение года исчезают у 90% пациентов с данным видом осложнений (Frantzides C.T., Carlson M.A. et al., 1994). У тех больных, у которых явления гастропареза не разрешились в течение года после фундопликации, как правило, имела место недодиагностика явлений гастропареза до опе-

рации, что определяет необходимость проведения соответствующих тестов до оперативного вмешательства.

Постбариатрический гастропарез. Нарушения эвакуации из желудка и другие явления дисмоторики (расстройство аккомодации желудка, демпинг-синдром) могут появиться после бариатрических оперативных вмешательств на желудке с целью ограничить объем принимаемой пищи у больных с избыточной массой тела (Mun E.C., Blackburn G.L., Matthews J.V., 2001). Недостатки одного из вариантов данного вмешательства (методика гастроеюностомии Roux-en-Y) были рассмотрены выше. При других вариантах — гастропластике, выполняемой методом вертикального бандажирования — сшивания задней и передней стенок желудка по линии на расстоянии 1 см от малой кривизны желудка, у прооперированных больных может появиться выраженный гастроэзофагеальный рефлюкс и даже рвота, связанная с развитием стеноза стомы. Последнее осложнение регистрируется у 21% пациентов (Balsiger V.M., Poggio J.L., Mai J. et al., 2000). Стеноз стомы может быть причиной дегидратации и дефицита витаминов. У некоторых пациентов гастроэзофагеальный рефлюкс бывает столь выраженным, что требуется проведение желудочного шунтирования. По сравнению с желудочным шунтированием гастропластика не осложняется демпинг-синдромом или недостаточностью витамина В₁₂.

5.1.3. Гастропарез, ассоциированный с заболеваниями желудочно-кишечного тракта

Гастропарез, ассоциированный с ГЭРБ. Как уже было сказано выше, нарушение желудочной эвакуации в большом проценте случаев наблюдается при ГЭРБ. Гастростаз с дилатацией проксимального отдела желудка может способствовать релаксации нижнего пищеводного сфинктера (НПС) с развитием последующего гастроэзофагеального рефлюкса желудочного содержимого (Barnert J., Dumitrascu D.L., Wienbeck M., 2001). По данным некоторых исследований, ГЭРБ на фоне гастростаза наблюдается у 26–40% пациентов (Keshavarzian A., Bushnell D.L., Sontag S. et al., 1991; Buckles D.C., Sarosiek I. et al., 2004). Нашими исследованиями показан больший процент подобных больных (68,8% случаев) (Маев И.В., Самсонов А.А., Одинцова А.Н. и др., 2009).

В настоящее время все большее количество исследователей склоняются к тому, что важным кофактором патогенеза ГЭРБ являются нарушения моторной активности желудка — желудочные дисритмии. Особое внимание уделяется таким нарушениям моторики желудка и ДПК, как замедленная эвакуация пищевого болюса из проксимального отдела желудка, нарушения антродуоденальной координации и ДГР (Stacher G., Lenglinger J., Bergmann H. et al., 2000). Примечательно, что для антродуоденальной дискоординации характерными симптомами являются изжога, отрыжка кислым, горьким, срыгивание пищи, т.е. характерные симптомы ГЭРБ.

В целом считается, что замедление эвакуации пищи из желудка или повышенная его чувствительность (гиперсенситивность) к нормальному растяжению на фоне воспалительного процесса в стенке могут вести к увеличению

внутриполостного давления, росту частоты транзиторных расслаблений НПС, стимуляции секреции СК и, как следствие, возникновению симптомов ГЭРБ (Маев И. В., Самсонов А. А., Одинцова А. Н. и др., 2009). Данные других российских исследований также указывают на частую ассоциацию ГЭРБ и нарушений моторной функции желудка. В задачи работы С. А. Выскребенцевой с соавт. входило определение моторных нарушений желудка с помощью электрогастрографии у больных с ГЭРБ. В результате обследования у пациентов с ГЭРБ была выявлена достаточно широкая распространенность желудочной дисритмии, которая регистрировалась в 84% случаев. При этом в подавляющем большинстве случаев выявлялись нарушения желудочной моторики в виде брадикастрий (у 79% пациентов), что обуславливало нарушение сократительной и эвакуаторной функции желудка и являлось дополнительным патогенетическим фактором развития ГЭРБ (Выскребенцева С. А., Алферов В. В., Ковалева Н. А., Пасечников В. Д., 2005).

Особое внимание в последнее время уделяется нарушениям гастродуоденальной моторики, сопровождающимся не только замедленной эвакуацией из проксимальных отделов желудка, но и нарушением антродуоденальной координации и ДГР и дуоденогастроэзофагеальным рефлюксом, на фоне которых обнаруживаются характерные симптомы ГЭРБ, такие как изжога, отрыжка кислым, горьким, срыгивание пищи. Так, по нашим данным, в 82% случаев у больных с ГЭРБ на фоне функциональной дискоординации моторики желудка и ДПК выявлены дуоденогастральные рефлюксы, частота возникновения которых возрастала прямо пропорционально степени тяжести основного заболевания. Это косвенно подтверждает данные о том, что с ростом билиарных и смешанных рефлюксов усугубляется тяжесть течения ГЭРБ. Такая закономерность может указывать на важность состава рефлюктата в развитии ГЭРБ. Основными компонентами, оказывающими повреждающее воздействие на слизистую оболочку пищевода, являются СК, пепсин, желчные кислоты, лизолецитин и панкреатические ферменты. Какие именно из них являются наиболее агрессивными в развитии ГЭРБ, в настоящее время остается неуточненным, однако все большее внимание уделяется смешанным дуоденогастроэзофагеальным рефлюксам.

Гастропарез, ассоциированный с ахалазией кардии. Замедленная эвакуация консистентной пищи у больных с ахалазией кардии выявлена у 50% пациентов (Benini L., Castellani G., Sembenini C. et al., 1994). При этом другие исследователи выявили ускорение эвакуации жидкости (Annese V., Caruso N., Accadia L. et al., 1991) или отсутствие каких-либо отклонений в моторно-эвакуаторной функции желудка (Wright R. A., Swan P., 1991). Столь противоречивая картина свидетельствует, по-видимому, о неоднородности данной патологии, а также разных вариантах нарушений центральной вагусной регуляции моторики желудка, описанной при ахалазии кардии (Parkman H. P., Friedenberg F. K., Fisher R. S., 2009).

При **ЯБЖ и ДПК** у ряда больных может возникнуть преходящее нарушение эвакуаторной функции во время обострения заболевания и купируемое на фоне терапии, особенно данные явления выражены при локализации язвенного дефекта в антральном и пилорическом отделах желудка.

Стабильными нарушениями эвакуации становятся при наличии рубцовой деформации в области привратника, усугубляясь при обострении язвенного процесса за счет отека слизистой вокруг язвенного дефекта. Иногда клинические проявления нарушенной эвакуации появляются только при обострении, исчезая в период ремиссии.

У пациентов, длительное время страдающих ЯБЖ с выраженными рубцовыми стенозами привратника и стойкой задержкой эвакуации желудочного содержимого, имеют место резкое угнетение сократительной деятельности желудка, нарушение ритма желудочных сокращений, гипокинезия, вплоть до акинезии, выраженное замедление желудочной эвакуации. Язвенная болезнь ДПК в 1/3 случаев сочетается с хронической дуоденальной непроходимостью. Данное сочетание нередко ведет к замедлению эвакуации, появлению антиперистальтической активности ДПК, стазу желудочно-кишечного содержимого (функциональный дуоденостаз) и дуоденогастральной регургитации, что приводит к появлению симптомов диспепсии (Джумбаев Х.Д., 1998; Ярема И.В., Уртаев Б.М., Ковальчук Л.А., 2004).

Вместе с тем нерешенным остается вопрос, в какой степени связано нарушение эвакуаторной функции желудка с возникновением самой язвы на фоне гастростаза.

При *хроническом гастрите* нарушения эвакуаторной функции желудка коррелируют со степенью атрофии желудочных желез кислотопродуцирующей зоны, уровнем снижения кислотообразования и степенью гипергастринемии на фоне атрофии оксинтного эпителия, наблюдаются у 2/3 пациентов с выраженной ахлоргидрией (Tosetti C., Stanghellini V., Tucci A. et al., 2000).

Явления гастростаза при острых гастритах (гастроэнтеритах) инфекционной природы. Замедление эвакуаторной функции желудка может наблюдаться при остром гастрите инфекционной этиологии, в первую очередь вирусной природы (острый вирусный гастроэнтерит), бактериальной (*Salmonella enteritidis*) и паразитарной (*Giardia intestinalis*) (Mearin F., Perez-Oliveras M., Perello A. et al., 2005; Hanevik K., Hausken T., Morken M.H. et al., 2007; Dizdar V., Gilja O.H., Hausken T., 2007; Tack J., Demedts I., Dehondt G. et al., 2002). Чаще всего причиной данных расстройств является ротавирусная (Bardhan P.K., Salam M.A., Molla A.M., 1992) или цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекция, а также вирусы герпеса и Эпштейна–Барр (Kebede D., Barthel J.S., Singh A., 1987; Bityutskiy L.P., Soykan I., McCallum R. W., 1997), вирусы Норфолк или гавайский вирус (Meeroff J.C., Schreiber D.S. et al., 1980).

Как правило, нарушения эвакуации пищи выражены умеренно, проявляются симптомами тошноты, рвоты и полностью проходят после выздоровления, случаи хронизации моторных расстройств желудка редки. Существует мнение, основанное на описанных клинических примерах, что перенесенная вирусная инфекция может быть одной из причин идиопатического гастропареза (Nowak T.V., Goddard M., Batteiger B. et al., 1999; Vassallo M., Camilleri M., Caron V.L. et al., 1991). В данном случае легче связать развитие моторных расстройств и инфекцию в том случае, когда гастропарез возник остро на фоне вирусной инфекции и в дальнейшем хронизировался (Parkman H.P., Yates K., Hasler W.L. et al., 2011). Однако здесь трудно дифференцировать постви-

русные состояния нарушенной моторики и сенсорики, квалифицируемые как функциональная диспепсия, от явлений поствирусного гастропареза, маркеры которых отсутствуют, не исключен также и перекрест симптомов функциональной диспепсии и поствирусного (идиопатического) гастропареза, как в случае с другими функциональными расстройствами, например с СРК (Janssen P., van Oudenhove L., Bisschops R., Tack J., 2011).

Тем не менее в группе поствирусного гастропареза предлагается выделение, как минимум, трех подтипов (Camilleri M., Grover M., Farrugata G., 2012). Первый подтип, доказанный экспериментально, развивается на фоне острого вирусного гастрита, вызванного парвовирусом (Meeroff J.C., Schreiber D.S. et al., 1980). Второй определяет тип поствирусного, постострофазного сценария развития синдрома (Samsom M., Vermeijden J.R., Smout A.J. et al., 2003) на основе иммунной реакции желудка и кишечника, часто ассоциированного с развитием явлений функциональной диспепсии (Kindt S., Tertychnyu A. et al., 2009; Oh J.J., Kim C.H., 1990). В этом случае, как правило, через год, на фоне диеты и прокинетики все явления гастропареза исчезают (Oh J.J., Kim C.H., 1990). Худший прогноз наблюдается при третьем типе — поствирусном гастропарезе, вызванном вирусами герпеса, ЦМВ, вирусом Эпштейна–Барр или при синдроме Джуллиана–Барре (Vassallo M., Camilleri M. et al., 2006).

Причиной развития описываемой патологии чаще являются иммунодефицитные состояния, в том числе развившиеся на фоне терапии после трансплантации органов (печени) (Van Thiel D.H., Gavalier J.S., Schade R.R. et al., 1992), а также у больных ВИЧ-инфекцией. Так, на фоне острой и хронической оппортунистической желудочно-кишечной инфекции нарушения желудочной эвакуации наблюдаются у одной трети обследованных с ВИЧ-инфекцией (Neild P.J., Nijran K.S., Yazaki E. et al., 2000). Предполагается, что причиной моторных расстройств желудка на фоне вирусной инфекции является автономная невропатия, распространенная у больных ВИЧ (Konturek J.W., Fischer H., Van Der Voort I.R. et al., 1997).

Существуют предположения и об аутоиммунной причине гастропареза у лиц, перенесших ту или иную инфекцию. Так, имеются примеры развития гастропареза у лиц, перенесших прививки, а также болезнь Лайма (Pande H., Lacy B.E., Crowell M.D., 2002).

Что же касается такой распространенной желудочной инфекции, как *H. pylori*, то однозначного ответа на вопрос, как влияет хеликобактерное поражение желудка на его моторику, нет, данные противоречивы (Laine L., Schoenfeld P., Fennerty M.B., 2001; Laheij R.J., van Rossum L.G. et al., 2003). Есть исследования, обнаруживающие связь между расстройством эвакуации и хеликобактериозом (Testoni P.A., Bagnolo F., Masci E. et al., 1993; Mearin F., de Ribot X., Balboa A. et al., 1995), а также улучшение показателей миоэлектрической активности желудка после эрадикации возбудителя хеликобактерного гастрита (Lin Z., Chen J.D., Parolisi S. et al., 2001). Однако в ряде исследований такие закономерности выявлены не были (Tucci A., Corinaldesi R., Stanghillini V. et al., 1992).

Нарушение эвакуаторной функции желудка при *гипертрофическом пилорическом стенозе новорожденных*, а также подобные ситуации во взрослом возрасте рассмотрены в 4.7 и 4.8.

Кроме перечисленных причин развития гастропареза, связанных с патологией желудка, нарушение эвакуаторной функции, моторные нарушения в виде дисритмий (в частности, ишемический гастропарез) могут возникать из-за ишемии, недостаточного кровоснабжения органа, связанного с так называемым синдромом хронической абдоминальной ишемии, развивающимся вследствие изменения кровообращения в чревном стволе и его ветвях (Liberski S.M., Koch K.L., Atnip R.G. et al., 1990). Возникающая при этом хроническая ишемия органов пищеварения обуславливает их функциональные и структурные нарушения. Непосредственными причинами нарушения мезентериального кровообращения могут являться атеросклероз, неспецифический аортоартериит, экстравазальная компрессия и др. (Ромашин С.О., 1996). Чаще всего причиной гастропатии на фоне желудочной ишемии является атеросклеротическое поражение артерий, которое трудно выявляется и протекает под маской гастрита, ЯБ или идиопатического гастропареза (Casey K.M., Quigley T.M., Kozarek R.A. et al., 1993). Методом выбора для диагностики указанных нарушений является ангиография, а методом лечения — хирургическое восстановление кровотока, ангиопластика, приносящая как клиническое улучшение, так и коррекцию дисмоторики желудка.

Что касается *патологии билиарного тракта* и сопутствующих нарушений моторной функции желудка, обнаружено, что гипомоторная дискинезия желчного пузыря при желчнокаменной болезни часто (20–42%) ассоциируется с явлениями нарушения эвакуации из желудка, преимущественно консистентной пищи, нормализующейся у ряда пациентов после холецистэктомии (Ibrarullah M., Mittal B.R., Agarwal D.K. et al., 1994). Вместе с тем признаки гастропареза могут появиться и после удаления желчного пузыря, участвуя в формировании клинической картины постхолецистэктомического синдрома.

Нарушение эвакуаторной функции желудка обнаруживается и у пациентов с *хроническим панкреатитом*, являясь причиной таких симптомов обострения, как тошнота, рвота, тяжесть, боль в эпигастрии после еды, и, вероятно, связанных с повышенным сывороточным уровнем холецистокинина (Chowdhury R.S., Forsmark C.E., Davis R.H. et al., 2003; Lu C.L., Chen C.Y., Luo J.C. et al., 2005). Причем эти явления уменьшались после проведения ферментозаместительной терапии. Нарушения эвакуации при разных формах хронического панкреатита могут появляться как в самом начале заболевания, так и в отдаленном периоде (Collins C.E., Francis J.L., Thomas P. et al., 1997).

Большой процент (78%) выявления нарушенной эвакуации пищи из желудка обнаруживается при *циррозе печени*. Причем чем выраженнее поражение паренхимы печени, тем тяжелее явления гастропареза (Isobe H., Sakai H., Satoh M. et al., 1994). Ряд исследователей связывают данные нарушения с измененными уровнями секретина и эндотелина при циррозе (Gunal O., Yegen C., Aktan O. et al., 1996; Usami A., Mizukami Y., Onji M., 1998). Вместе с тем существуют данные, свидетельствующие об отсутствии нарушений эвакуации (Madsen J.L., Brinch K., Hansen E.F. et al., 2000) либо о прямо противоположном — явлениях ускоренной эвакуации жидкой пищи из желудка при циррозе печени (Dumitrascu D.L., Barnert J., Wienbeck M., 1997). Следует

также иметь в виду, что и само лечение патологии печени вирусной природы α -интерфероном может вызывать замедление желудочной эвакуации и являться причиной появления таких симптомов, как анорексия и дискомфорт, купируемых назначением прокинетики (Nishibayashi H., Kanayama S., Shinomura Y. et al., 1997).

5.1.3.1. Гастропарез, ассоциированный с заболеваниями кишечника

Замедление эвакуаторной активности желудка регистрируется у 50% пациентов с *целиакией* и, по-видимому, служит причиной наличия у данных больных некоторых диспептических проявлений (Perri F., Pastore M. et al., 2000). Наблюдаются и явления замедленного тонкокишечного транзита. Механизм данных нарушений до конца не ясен.

Наличие явлений гастропареза у больных с *хроническим запором* также является обычным явлением и может осуществляться за счет активации кологастральных рефлексов.

Гастропарез также может рассматриваться как часть диффузных нарушений моторики ЖКТ, подпадающих под определение *хронической псевдообструкции кишечника*.

Происхождение хронического нарушения эвакуации, по просвету кишечника, в отсутствие механических причин обычно связывается с нарушениями нейротрофических связей кишечника, гормональной регуляции, приводящих к снижению мышечного тонуса кишки (гипотония, атония, реже гиперкинез, дискоординация). В целом ряде случаев причина развития хронического функционального нарушения тонкокишечной проходимости остается невыясненной. В последнем случае данный вид нарушения обычно квалифицируется как *идиопатическая псевдообструкция* (Логинов А.С., Парфенов А.И., 2000; Barry R.E. et al., 1995). Раньше считалось, что идиопатическая псевдообструкция выявляется только во взрослом возрасте, однако в настоящее время совершенно очевидно, что идиопатическая псевдообструкция наблюдается и у детей, может иметь врожденное происхождение, сопровождаться тяжелым течением и быстро приводит детей к гибели. Морфологических проявлений гистологическое исследование слизистой кишки при функциональной кишечной непроходимости не выявляет.

Начиная с семидесятых годов прошлого века активно изучаются группы наследственных заболеваний, связанных с первичным дегенеративно-фиброзным поражением гладкой мускулатуры органов ЖКТ и иногда мочевого тракта, — семейные висцеральные миопатии (Schuffler M.D. et al., 1977; 1981; Anuras S. et al., 1990; Jones S.C. et al., 1992), младенческие висцеральные миопатии (Vinograd I. et al., 1984; Glassman M. et al., 1989; Kubota M. et al., 1989; Nonaka M., 1989; Taguchi T. et al., 1989) и семейные висцеральные невропатии (Schuffler M.D. et al., 1978; Mayer E.A. et al., 1986; Anuras S., 1988), последние связаны с дегенеративными изменениями в межмышечном нервном сплетении органов ЖКТ.

В целом общую структуру механизма, вызывающего первичные нарушения моторной активности кишечника, можно представить следующим образом (Camilleri M., Anuras S., 1999):

- нарушение функции и структуры гладкомышечных образований кишки (структурные и метаболические нарушения) → **гипомоторика**;
- нарушение внешней симпатической и парасимпатической иннервации → **дисмоторика**;
- нарушение регуляторной функции автономных (межмышечного и подслизистого) нервных сплетений → **некоординированная гиперактивность кишечника**.

Все эти три составляющих, по отдельности или в различных комбинациях, могут приводить к дисмоторике кишечника разной степени выраженности от бессимптомного течения, явлений диспепсии до выраженных симптомов псевдообструкции.

Указанные типы нарушений моторики универсальны и в равной степени вызывают не только нарушения деятельности гладкой мускулатуры кишечника, но и желудка. Данные нарушения некоторые авторы относят к патогенетическим подтипам гастропареза (Camilleri M., Grover M., Farrugata G., 2012), включая в данный раздел внешнюю вагальную невропатию, на основе в первую очередь диабета и хирургической травмы, автономную невропатию сплетений, затрагивающую как возбуждающую, так и тормозную ее системы с потерей экспрессии нейрональной NO-синтазы — фермента человека, кодируемого геном *NOS1* на 12-й хромосоме и экспрессируемого не только в мозге, но также и в гладких мышцах ЖКТ, патологию интерстициальных клеток Кахаля (кахалопатии) (Grover M., Farrugia G. et al., 2011) и миопатию, приводящую к гипоплазии и дегенерации гладкомышечных клеток (Abell T.L., FAMILONI B. et al., 2009). Не исключено, что данный вид гастропареза и кишечной псевдообструкции — комбинированная патология, своеобразный диатез, затрагивающий как внешнюю, так и внутреннюю иннервацию, интерстициальные клетки и мышечный аппарат, т.е. не одну популяцию только нервных или мышечных клеток (Grover M., Farrugia G. et al., 2011).

Причиной данных явлений может быть повреждение нервно-мышечных структур токсичными продуктами, метаболитами, иммунными комплексами, химическими веществами, лекарственными препаратами, наркотическими средствами и вирусной инфекцией (Rhodes J.V. et al., 1979; Meiroff J.C. et al., 1980).

Характерным для нейро/миопатического гастропареза и кишечной псевдообструкции является то, что, в отличие от кишечного поражения, явления желудочного гастропареза, вызванного нейро- и миопатией, неразличимы (Greydanus M.P., Camilleri M. et al., 1990; Camilleri M., 1993).

Рентгенологически при преобладании невропатии обнаруживаются не только явления гастропареза, но и выраженное расширение кишечника, отсутствие перистальтики, но сегментирующие сокращения, как правило, регистрируются (Schuffler M.D. et al., 1976), что отличает данный вид моторной активности кишечника при описываемом виде патологии от семейной висцеральной миопатии. Гистологическое исследование структур нервного межмышечного сплетения кишечника обнаруживает сокращение числа нейронов и дегенерацию оставшихся нервных элементов. Нейроны увеличены, с тол-

стыми, нерегулярными, булавовидными отростками, отмечается кальцификация базальных ядер, инфильтрация иммунокомпетентными клетками нейронов и автономных сплетений желудка и кишечника (Grover M., Farrugia G., Lurken M.S. et al., 2011). При этом значение и эффекты данной инфильтрации на нервно-мышечные структуры остаются не ясными. Обнаруживается и увеличение числа шванновских клеток в нервных стволах, и сокращение числа аксонов. Некоторые из остающихся аксонов фрагментированы. Кроме того, может также обнаруживаться гипертрофия одного или обоих слоев мышечной оболочки. Клинически данный вид патологии проявляется гастропарезом и выраженной хронической кишечной псевдообструкцией (Krishnamurthy S. et al., 1992).

Обнаружено, что у ряда пациентов с хронической кишечной псевдообструкцией нарушение внутрикишечного давления и замедление кишечного транзита могут не сопровождаться гистологическими изменениями кишечной стенки, а в ряде случаев и дилатацией кишки (Stanghellini V. et al., 1987; Nyman P.E. et al., 1990). Точная этиология и механизм данной патологии неясны. Причем указанные нарушения отмечены во всех отделах кишечника (Camilleri M. et al., 1986).

Явления псевдообструкции могут возникнуть и вторично. Подробный список прочих причин функциональных вторичных нарушений моторики тонкой кишки, приводящих к функциональной непроходимости (псевдообструкции), представлен Н. Ellis (1982), мы лишь несколько дополнили его (табл. 5.3).

Таблица 5.3. Список возможных причин, приводящих к хронической кишечной псевдообструкции

1. Внутрибрюшные причины
1.1. Травма брюшины (ранение, операция)
1.2. Перитонит
1.3. Химическое повреждение (раздражение) брюшины
1.3.1. Транссудация крови
1.3.2. Перфорация полого органа
1.3.3. Желчный перитонит, ранний
1.3.4. Острый перитонит, ранний
1.4. Тромбоз брыжеечных сосудов
2. Внебрюшные причины
2.1. Интоксикации, побочные эффекты препаратов
2.1.1. Пневмония
2.1.2. Уремия
2.1.3. Эмпиема плевры
2.1.4. Прочие инфекции
2.1.5. Отравление свинцом (спастическая форма)*
2.1.6. Отравление никотином (спастическая форма)
2.1.7. Побочный эффект трициклических антидепрессантов
2.1.8. Побочный эффект ганглиоблокаторов
2.1.9. Побочный эффект фенотиазидов
2.1.10. Побочный эффект клонидина
2.1.11. Побочный эффект опиатов (морфинизм)
2.1.12. Побочный эффект антагонистов кальция
2.1.13. Побочный эффект неселективных миотропных спазмолитиков
2.1.14. Побочный эффект антихолинергиков

3. Нарушения обмена
3.1. Ацидоз
3.2. Сахарный диабет
3.3. Гипотиреоз
3.4. Гипопаратиреоз
3.5. Феохромоцитома
3.6. Гипокалиемия
3.7. Дефицит витамина В ₁ и В ₁₂
3.8. Дефицит белка
4. Болезни накопления
4.1. Амилоидоз
4.2. Порфирия (спастическая форма)
5. Болезни мышечной системы
5.1. Миотоническая мышечная дистрофия
5.2. Прогрессирующая мышечная дистрофия
6. Неврологическая патология
6.1. Болезнь Паркинсона
6.2. Болезнь Гиршпрунга
6.3. Гипоганглиоз кишечника
6.4. Болезнь Шагаса
6.5. Повреждения спинного мозга
6.6. Повреждения и болезни позвоночника
6.7. Рассеянный склероз
6.8. Ганглионейроматоз кишечника
6.9. Спинная сухотка (спастическая форма)
6.10. Истерия (спастическая форма)
7. Болезни соединительной ткани
7.1. Склеродермия
7.2. Дерматомиозит
7.3. Системная красная волчанка
7.4. Узелковый периартериит
7.5. Ревматоидный артрит
8. Рефлекторные причины
8.1. Послеоперационный парез
8.2. Печеночная или почечная колика
8.3. Апоплексия яичника
8.4. Инфаркт миокарда
8.5. Переломы нижних ребер и раздражение висцеральных нервов
9. Другие причины
9.1. Аскаридоз (спастическая форма)
9.2. Аллергическая энтеропатия (спастическая форма)

* В скобках отмечена спастическая форма функциональной непроходимости, в остальных случаях имеет место адинамическая непроходимость.

Рассмотрим более подробно несколько наиболее ярких примеров патологических состояний, вызывающих нарушение моторной деятельности кишечника.

Описываемый дисмоторный феномен часто ассоциирован со *склеродермией*. Чаще всего (45–65%) при склеродермии поражается пищевод. Тонкая кишка является вторым после пищевода органом, вовлекаемым в патологический процесс при заболевании склеродермией с поражением ЖКТ, ДПК поражается у 44–72% пациентов с системной склеродермией. Желудок пора-

жается несколько реже (Cohen S. et al., 1980; Пономарев А.А., Карпов О.Э., 2002).

Гистологически определяются дистрофические и фиброзные изменения в подслизистом слое, гладкой мускулатуре, более выраженные в циркулярном слое (Schuffler M.D. et al., 1979), а также и в серозном слое органов. Изменений в межмышечном и подслизистом нервных сплетениях не выявляется. Характерно диффузное поражение сосудистой сети по типу артериита.

Частым клиническим проявлением склеродермического поражения ЖКТ является рвота застойным содержимым, скопившимся в расширенной части ДПК.

Дисмоторика желудка, двенадцатиперстной и других отделов тонкой кишки при склеродермии часто приводит к явлениям застоя содержимого, повышенному бактериальному росту, сопровождающимся стеатореей, синдромом мальабсорбции с прогрессирующей, выраженной потерей массы тела пациентом. Нередко осложнением склеродермического поражения тонкой кишки является развитие симптомов хронической рецидивирующей псевдообструкции (Hirsh E.H. et al., 1981).

Клинически больные часто жалуются на боли в эпигастрии и пилорoduodenальной зоне спастического характера, ощущение тяжести в эпигастрии, чувство раннего насыщения, метеоризм, запоры, сменяющиеся неустойчивым стулом, водянистым поносом.

Рентгенологически при склеродермическом поражении обнаруживается дилатация желудка и ДПК, особенно нижней горизонтальной ветви последней, тощей кишки с задержкой транзита бариевой взвеси до 1–2 ч. Отмечается отсутствие характерного рисунка рельефа слизистой оболочки. В тонкой кишке рентгенологически определяются участки сужений и расширений просвета, дающих своеобразный, напоминающий «гармошку» профиль кишки, при отсутствии характерного «перистого» рисунка слизистой оболочки. В ряде случаев могут регистрироваться дивертикулы с широкой шейкой. При развитии явлений тонкокишечной псевдообструкции обнаруживается наличие расширенных кишечных петель с образованием уровней жидкости и газа (Parkman H.P., Harris A.D. et al., 1995).

Исследование моторной активности тонкой кишки обнаруживает либо полное отсутствие межпищеварительного мигрирующего моторного комплекса (ММК), либо нарушение длительности его стадий, сокращение времени регистрации III стадии ММК. Кроме того, отмечается нарушение и постпрандиальной, стимулированной приемом пищи моторной активности по типу гипо- и дисмоторики тонкой кишки (Greydanus M.P., Camilleri M., 1989).

Хороший терапевтический эффект дает применение прокинетики, корригирующих явления псевдообструкции (Horowitz M. et al., 1987), и октреотида, приводящего к появлению III фазы ММК у больных с его полным отсутствием. Коррекция нарушений транзита, явлений псевдообструкции способствует улучшению со стороны бактериального пейзажа тонкой кишки у больных со склеродермическим поражением тонкой кишки. Положительный эффект дает применение гиалуронидазы (лидазы*), а в ряде случаев и преднизолона.

При хронических запорах наряду с прокинетиками показаны и слабительные средства, в основном осмотического действия.

Хирургическое лечение показано в основном при наличии осложнений (кровотечение, декомпенсированный стеноз привратника с выраженным гастростазом, острая кишечная непроходимость).

Другими патологиями, которые могут вызывать вторичные нарушения моторики тонкой кишки, являются *дерматомиозит* и *полимиозит*. В целом поражение гладкой мускулатуры ЖКТ при данной патологии наблюдается у 50% пациентов. Наиболее часто, как и при склеродермии, поражается пищевод, однако рентгенологически во многих случаях выявляется дилатация желудка и ДПК (мегадуоденум), сопровождающаяся замедлением транзита бария, а гистологически — признаки атрофии и фиброза гладкомышечных элементов кишки, тождественных таковым при висцеральной миопатии (Kleckner F.S., 1970).

Дисфункция гладкой мускулатуры желудка и ДПК, дилатация ДПК и признаки псевдообструкции могут наблюдаться и у *больных системной красной волчанкой*. Отличительной особенностью данного поражения является выраженный болевой абдоминальный синдром (Hoffman B.I., Katz W.A., 1980).

Нарушения желудочно-кишечной дисмоторики часто наблюдаются и у *больных с болезнью Паркинсона*, обычно у данных пациентов имеют место симптомы дисфагии, тяжести в эпигастрии, метеоризма, явления хронического запора (Edwards L.L. et al., 1991). Рентгено- и радиографические исследования выявляют гипомоторику желудка и ДПК, патологию ММК, стимулированную приемом пищи перистальтическую активность, увеличение зоны распространения ретроградных волн (Vozeman T. et al., 1990). Патогенез данных нарушений до настоящего времени неясен. Имеются предположения, что не во всем нарушения моторики при болезни Паркинсона могут быть вызваны только специфической терапией данного страдания, хотя влияние антихолинергиков и агонистов допамина общеизвестны (Edwards L.L. et al., 1991).

Состояние хронической кишечной псевдообструкции, сопровождающейся наличием повышения внутрикишечного давления и снижением транзита содержимого кишки, возможно также *при болезни Реклингаузена* (нейрофиброматозе), в том числе при желудочно-кишечном нейрофиброматозе (Camilleri M. et al., 1986).

В литературе имеются сообщения о частом развитии вторичной хронической кишечной псевдообструкции у пациентов с *мелкоклеточной карциномой легких* и *эпидермоидной карциномой губы* (Lhermitte F. et al., 1980; Schuffler M.D. et al., 1983; Sodhi N., 1989; Lennon V.A. et al., 1991). Причиной псевдообструкции считается паранеопластическая висцеральная нейропатия, характеризующаяся распространенной дегенерацией межмышечного и подслизистого нервных сплетений кишечника. Признаки тонкокишечной псевдообструкции особенно выражены у *пациентов с мелкоклеточным раком легких*. Расширения тонкой кишки, как правило, не наблюдается, однако на рентгенограмме четко выявляется замедление эвакуации пищи из желудка, транзита содержимого по двенадцатиперстной и другим отделам тонкой кишки. Манометрия обна-

руживает повышение внутрикишечного давления и выраженную дисмоторику (Sodhi N., 1989; Lennon V.A. et al., 1991). Следует сказать, что появление псевдообструкции у пациентов с данными неопластическими процессами настолько специфичный признак, что при его внезапном и неожиданном манифестировании необходимо исключать указанную опухолевую патологию (Lennon V.A. et al., 1991).

Кишечная псевдообструкция при *миотонической мышечной дистрофии* наблюдается редко, однако в ряде случаев могут наблюдаться дилатация, снижение мышечной активности тонкой кишки и замедленный транзит бариевой взвеси (Simpson A.F., Khilnani M.T., 1975). Манометрические исследования при псевдообструкции ДПК у данной категории пациентов выявляют низкую амплитуду дуоденальных сокращений (Lewis T.D., Daniel E.E., 1981).

Гистологически в тонкой кишке обнаруживаются дистрофические изменения, подобные таковым в скелетной мускулатуре при данной патологии (жировая дистрофия) (Pruzanski W., Huvos A.G., 1967).

Выраженная атрофия гладкомышечной ткани ЖКТ, наряду с поражением миокарда и скелетной мускулатуры, наблюдается и при *псевдогипертрофической мышечной дистрофии*. Болезнь поражает детей мужского пола в раннем детстве.

Гистологически в гладкой мускулатуре тонкой кишки наблюдаются процессы, подобные таковым в миокарде и скелетной мускулатуре: атрофия, фиброз и жировая дистрофия гладкомышечных элементов мышечной оболочки кишки (Jaffe K.M. et al., 1990).

Клинически поражение мышечной системы ЖКТ при данном заболевании обычно проявляется со стороны пищевода и толстой кишки (дисфагия 36% и несколько реже диарея или запор) (Jaffe K.M. et al., 1990). Вместе с тем у больных могут наблюдаться и симптомы острой и хронической кишечной псевдообструкции, сопровождающейся расширением двенадцатиперстной и других отделов тонкой кишки, симптомами гастропареза и дуоденостаза, постоянной рвотой.

При первичном и вторичном *амилоидозе* в патологический процесс также всегда вовлекается ЖКТ, и в частности желудок и тонкая кишка. Степень нарушений моторной активности желудка и тонкой кишки зависит от выраженности и распространенности поражения. Отмечено, что при первичном, связанном с миеломой амилоидозе поражение мышечного слоя выходит на первый план, нежели поражение слизистой оболочки и синдром мальабсорбции. При вторичном амилоидозе все наоборот, слизистая оболочка поражается раньше и серьезней, сопровождаясь язвенно-некротическими проявлениями, вплоть до перфорации органа.

При вторичном амилоидозе поражение нервного межмышечного сплетения меньше выражено, чем при первичном процессе. Кроме того, при последнем изменения обнаруживаются и в магистральных нервах, снабжающих органы (Gilat T., 1968; 1969).

Соответственно при первичном амилоидозе тонкой кишки на первый план выходят симптомы хронической кишечной псевдообструкции, а при вторичном — длительной хронической диарее, приводящей в конечном итоге

к синдрому мальабсорбции (Feurle G.E., 1987). При псевдообструкции время кишечного транзита увеличивается вдвое (Matsumoto T. et al., 1991).

Описаны случаи и острой кишечной псевдообструкции со смертельным исходом (Hirsh E.H. et al., 1981; Mitros F.A. 1992).

Нарушения моторики желудка и кишечника с явлениями мегадуоденума, значительным удлинением кишечного транзита и симптомами хронической кишечной псевдообструкции, сопровождающейся дегенеративными изменениями, нарушением структуры подслизистого и межмышечного нервного сплетений тонкой кишки, нередко наблюдаются и *при болезни Чагаса*, хронического инфекционного заболевания, вызываемого *Trypanosoma cruzi* (Oliveira R.V. et al., 1981).

При патологии *щитовидной железы* часто наблюдаются нарушения моторики желудка и тонкой кишки. Так, гиперфункция щитовидной железы сопровождается достоверным увеличением скорости эвакуации и кишечного транзита с развитием синдрома мальабсорбции с выраженной стеатореей (потеря жира более 7 г в сутки) у 25% пациентов (Thomas F.V. et al., 1973). В отличие от гипертиреоза, *при гипотиреозе* эвакуаторная функция желудка и кишечный транзит по тонкой и толстой кишке значительно замедлены со снижением амплитуды сокращений тонкой кишки (Shafer R. et al., 1984). При *микседеме* может развиваться хроническая кишечная псевдообструкция, вплоть до паралитической кишечной непроходимости (Abbasi A.A. et al., 1975; Salerno N., Grey N., 1978).

Выраженную хроническую псевдообструкцию может давать и *гипофункция паращитовидных желез*, причиной которой является развивающаяся на фоне гипопаратиреоза гипокальциемия. Рентгенологическое исследование при данной патологии обнаруживает расширение просвета ДПК и петель тонкой кишки, значительное увеличение времени кишечного транзита.

Известно, что многие *лекарственные препараты* могут вызывать расстройства желудочно-кишечной моторной активности. Ранее считалось, что это касается в основном толстой кишки, однако существующие в настоящее время сведения позволяют утверждать, что и моторика желудка и тонкой кишки также значительно страдает при приеме некоторых лекарственных препаратов. В первую очередь это производные фенотиазина, антипаркинсонические средства (Spiro R.K. et al., 1973), трициклические антидепрессанты, и антихолинергики. Последние значительно уменьшают амплитуду кишечных сокращений (Taylor P., 1985). Выраженное подавление моторики кишечника, замедление кишечного транзита вызывают наркотические вещества, опиаты, увеличивающие амплитуду непропульсивных сокращений кишечника и снижающих перистальтическую активность тонкой и толстой кишки. Причем проксимальные отделы тонкой кишки, включая ДПК, значительно чувствительнее, чем дистальные, к влиянию опиатов (Yukioka H. et al., 1987). Подобным эффектом обладает и лоперамид, синтетический опиат, также снижающий моторную активность тонкой кишки и замедляющий время кишечного транзита, широко используемый при лечении диареи.

Вызывают явления хронического запора у 20% пациентов и антагонисты кальция, особенно верапамил (Krevsky B. et al., 1992).

Клонидин также продлевает тонко- и толстокишечный транзит у 70% пациентов (Rubinoff M.J. et al., 1989).

Последствия перенесенного *лучевого поражения ЖКТ* могут сказаться на желудочно-кишечной моторной активности, связанной с развитием атрофии, фиброза гладких мышечных волокон, дегенеративными изменениями нейронов подслизистого нервного сплетения (Conklin J.L., Anuras S., 1981; Perino L.E. et al., 1986). Отдаленные последствия лучевой травмы могут приводить к снижению моторики ЖКТ, расширению просвета желудка и кишечника, утолщению кишечной стенки. Манометрия ДПК обнаруживает сохранение активности ММК со снижением амплитуды и числа сокращений кишки. Клинически перенесенное лучевое поражение тонкой кишки проявляется симптомами рецидивирующей хронической кишечной псевдообструкции (Conklin J.L., Anuras S., 1981; Perino L.E. et al., 1986).

В литературе описаны случаи развития хронической кишечной псевдообструкции и у пациенток с *диффузной лимфоидной инфильтрацией ДПК* и тонкой кишки (McDonald G. V. et al., 1985). Лимфоидная инфильтрация захватывала собственную пластинку слизистой оболочки, мышечный слой и межмышечное нервное сплетение. Гистологически во всех случаях была обнаружена *псевдолимфома*, а не неопластический процесс. Характерно, что в местах лимфоидной инфильтрации обнаруживалась и атрофия мышечной ткани.

Кроме перечисленных причин, явления псевдообструкции могут быть вызваны *процессами аллергической природы*. В основе данных нарушений моторно-эвакуаторной функции лежат явления спазма гладкой мускулатуры, отек, гиперемия слизистой, а в ряде случаев и инфильтрация стенки органа.

Клинически данные явления проявляются приступообразно возникающими коликообразными болями в подложечной, пилорoduоденальной областях, в области пупка, возникающими на фоне прочих, типичных для аллергической патологии проявлений (крапивница, отек Квинке, эозинофилия). Характерным, классическим симптомом аллергического процесса в ЖКТ является нахождение в кале кристаллов Шарко–Лейдена.

Клинически псевдообструкция проявляется тошнотой, рвотой и абдоминальным болевым синдромом дистензионного характера. Нередко обнаруживается спланхноптоз, отвислый и дряблый живот. Аускультация брюшной полости может выявлять как усиление, так и ослабление, вплоть до полного исчезновения, перистальтических шумов в верхней части живота. При приступообразном течении болезни обострения могут длиться от нескольких недель до нескольких месяцев. При гастропарезе, хронической дуоденальной непроходимости с явлениями псевдообструкции боли, как правило, практически постоянные, тупые, локализуются чаще в эпигастрии, но могут отмечаться и в области правого подреберья. В ряде случаев при тотальном нарушении моторики желудка и тонкой кишки боли локализованы в околопупочной области. Больные часто предъявляют жалобы на чувство повышенного насыщения, анорексию, отрыжку тухлым, метеоризм, запор, потерю массы тела; тошноту и рвоту. У пациентов с повышенным бактериальным обсеменением ДПК и тонкой кишки часто отмечается диарейный синдром. Кроме того, диарея частый спутник синдрома мальабсорбции.

При прогрессировании процесса псевдообструкции нарушения моторики, симптомы хронической кишечной псевдообструкции с эпизодами острой кишечной непроходимости нарастают, возможно и появление осложнений (перфорация кишки, септические осложнения), присоединяются нарушения пищеварения и всасывания, белкового обмена, кислотно-основного состояния.

Физикальное исследование выявляет разные изменения, в зависимости от степени кишечной псевдообструкции. Чаше выявляется разлитая болезненность в эпигастрии, пилородуоденальной зоне, в области пупка. При выраженном гастропарезе и дуоденостазе в эпигастрии определяется выбухание, шум «плеска». Кишечная перистальтика вялая, аускультативно выслушивается плохо. Однако при дисфункции межмышечного сплетения ДПК и тонкой кишки при аускультации живота могут отмечаться и резкие высокие звуки. Иногда при выраженных явлениях псевдообструкции данные физикального обследования дают данные, подобные таковым при механической природе кишечной непроходимости.

У некоторых пациентов с первичными и вторичными причинами нарушений моторной активности желудка и кишечника отмечаются симптомы и со стороны других органов и систем. Так, пациенты с семейными висцеральными миопатиями часто имеют расширение мочевого пузыря и мочеточников, признаки мочевого инфекции. Данные общего осмотра выявляют мидриаз, птоз и офтальмоплегию, а у пациентов с семейными нейропатиями — и неврологические признаки.

При вторичных формах дисмоторики пациенты также имеют признаки основной патологии, вызвавшей тонкокишечную дискинезию. Данные признаки являются в ряде случаев важными маркерами, позволяющими поставить правильный диагноз и назначить соответствующее этиотропное лечение.

В любом случае у пациентов с перечисленными симптомами всегда следует проводить дополнительное инструментальное исследование, включающее рентгенографию и эндоскопическую процедуру.

Основным методом диагностики является рентгенографическое исследование. Как правило, исследование проводят в разных положениях тела больного, начиная процедуру с вертикального положения и продолжая в горизонтальном. Признаками нарушения эвакуации содержимого является замедление пассажа бария до 2 мин, наличие антиперистальтических движений, дуоденогастрального рефлюкса, замедление желудочно-двенадцатиперстной эвакуации при наличии зияющего привратника. Желудок и ДПК, как правило, расширены и плохо перистальтируют, длительно не освобождаются от бария. Пассаж последнего по петлям тонкой и толстой кишки также замедленный.

Дуоденостаз и вторичный гастростаз при дуоденальной псевдообструкции. Рентгенологически выделяют 3 стадии дуоденостаза. В фазу компенсированной дуоденальной псевдообструкции обнаруживается замедление эвакуации контраста из ДПК до 60–90 с (при норме 30–45 с), а дилатация кишки — до 4 см. Кроме того, отмечается наличие усиленной перистальтики и антиперистальтических волн с явлениями ДГР. Усиление перистальтики отмечается намного чаще, но может наблюдаться и ослабление ее активности при сохранении тону-

са кишечной стенки. Желудок обычных размеров или умеренно дилатирован, эвакуация может быть несколько замедлена или нормальная. В стадию субкомпенсации задержка бария составляет более 90 с, а просвет органа расширяется до 6 см. Привратник зияет, регистрируется стойкий ДГР. Одновременно регистрируются признаки гастростаза (дилатация желудка), гипотония. Контрастная взвесь свободно перемещается из желудка в ДПК и обратно при перемене положения тела больного. При нарастании декомпенсации хронической дуоденальной непроходимости обнаруживается расширение органа с образованием уровней жидкости, расположенных каскадом, задержка эвакуации более чем на 8 мин, атония и выраженная дилатация желудка. Процесс эвакуации пищи из желудка затягивается от полусуток до 24 ч.

Рентгенографическое исследование позволяет также оценить состояние и функцию дуоденоюнального соединения, определить его функциональную активность как сфинктерного образования, оценить скорость и ритм эвакуации содержимого из ДПК. В норме скорость эвакуации по петле ДПК составляет 13,38 мм/с, по дуоденоюнальному переходу — 18,28 мм/с (Жаков В.П., 1993).

Для дифференциальной диагностики органической и функциональной причины дуоденостаза может быть применена методика релаксационной дуоденографии. При наличии механического препятствия с помощью данного исследования выявляется стойкое сужение, не исчезающее и при инсуффляции воздуха.

Несмотря на то что эндоскопия при псевдообструктивных процессах не является решающим методом диагностики, приоритет тем не менее при остром состоянии нарушения эвакуации за экстренным эндоскопическим исследованием желудка и ДПК. Эта процедура позволяет сразу исключить целый ряд патологии желудка и ДПК, которая может давать подобную симптоматику и, в первую очередь, опухолевые заболевания гастродуоденальной зоны. Помогает эндоскопическое исследование и при диагностике функциональных первичных нарушениях моторики ДПК (первичной кишечной псевдообструкции).

Обычно при диагностике хронической дуоденальной непроходимости, независимо от ее этиологии, эндоскопически выявляются следующие признаки (Белоусов А.С. и др., 2002):

- наличие желчи в желудке натощак;
- признаки рефлюкс-гастрита;
- широкий просвет ДПК;
- выпрямленность верхней горизонтальной ветви ДПК;
- невозможность провести аппарат за связку Трейтца.

Дополнительными методами исследования при наличии клинических и инструментальных данных за наличие у больного хронической псевдообструкции являются манометрия ДПК (баллонная кимография или метод открытых катетеров. При наличии признаков дуоденостаза давление в ДПК повышается выше 100–120 мм водн. ст., а давление в желудке выше 60–80 мм вод.ст. С помощью манометрии тонкой кишки определены несколько характерных признаков, позволяющих выделить несколько следующих типов тонкокишечной дисмоторики.

- **Тип дисмоторики, характерный для висцеральной миопатии.** Для данного вида патологии характерно уменьшение частоты и амплитуды сокращений в пораженном отделе кишки. В межпищеварительный период ММК обычно регистрируется, но уменьшен по амплитуде. Наблюдаются и отклонения от нормы медленных волн в ритме, распространении и даже в направлении распространения. Данные изменения характерны для первичных висцеральных миопатий, а также для склеродермического поражения тонкой кишки, для дерматомиозита, мышечных дистрофий и амилоидоза (Matsumoto T. et al., 1991; Battle W.M. et al., 1979);
- **Тип дисмоторики, характерный для висцеральной нейропатии.** Нарушения нервной регуляции приводят к появлению дезорганизации и несогласованности моторной деятельности тонкой кишки. ММК часто вообще отсутствует или нарушен. Могут быть зарегистрированы нарушения формы, частоты и распространения фронта активности. Нарушения амплитуды и частоты стимулированной моторики больше выявляются во время сна пациента, когда влияние внекишечных нервных стимуляций меньше. Кроме висцеральных нейропатий данный тип дисмоторики характерен для больных с сахарным диабетом, болезнью Чагаса, начальных стадий склеродермии, нейрофиброматоза, болезни Паркинсона (Oliveira R.V. et al., 1983; Bozeman T. et al., 1990; Summers R.W. et al., 1991);
- **Тип дисмоторики, характерный для механической обструкции.** Для данного типа дисмоторики характерны возвратные эпизоды интенсивных сгруппированных сокращений, наиболее выраженные перед препятствием для распространения перистальтических волн. Периоды активности перемежаются периодами покоя (Summers R.W., Anuras S. et al., 1983).

Следует сказать, что метод манометрии является дополнительным методом, который наряду с клиническим, лабораторным, рентгенологическим и эндоскопическим методами позволяет помочь в дифференциальной диагностике видов дуоденальной и тонкокишечной непроходимости (псевдообструкции).

У пациентов с выраженными нарушениями моторики, декомпенсированной хронической кишечной псевдообструкцией развиваются выраженные нарушения питания. Больной вынужден резко ограничить прием пищи из-за диспептических явлений: тяжести в эпигастрии, тошноты, рвоты пищей, съеденной накануне. После приема пищи все симптомы резко усиливаются. У пациентов обнаруживается потеря массы тела, иногда до выраженной кахексии, развиваются признаки гипо- и авитаминоза, железодефицитной анемии, анемии B_{12} . Биохимическое исследование обнаруживает гипохолестеринемию, гипокальциемию, снижение уровня альбумина сыворотки.

Ухудшить ситуацию может синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке (Anuras S. et al., 1986), на его фоне усиливаются явления мальабсорбции, появляется стеаторея, которая приводит к еще большей потере массы тела больными.

Говоря о дифференциальной диагностике хронической дуоденальной псевдообструкции, следует отметить, что на первом этапе обследования больного проводят исключение механической, органической причины непроходимости ДПК.

На вторично-функциональную форму хронической псевдообструкции указывают следующие признаки (Белоусов А.С. и др., 2002):

- клинические симптомы ЯБ, хронического холецистита, хронического панкреатита, хронического атрофического дуоденита с длительным течением; о присоединении псевдообструкции свидетельствует изменение клинической картины и тяжести симптомов;
- подтверждение основного заболевания данными дополнительных методов исследования (эндоскопия с биопсией, рентгенологическое исследование, УЗИ, КТ, МРТ и др.).

Первично-функциональная форма идиопатической псевдообструкции устанавливается путем исключения известных висцеральных мио- и нейропатий, а также всех возможных вторичных причин развития хронической псевдообструкции.

5.1.4. Гастропарез при заболеваниях, не ассоциированных с патологией желудочно-кишечного тракта

5.1.4.1. Гастропарез центрального происхождения

Разбирая возможные причины нарушения моторно-эвакуаторной функции желудка, связанные с патологией его центральной регуляции, следует сказать, что вызывать патологию моторики и соответствующую симптоматику может много патологических состояний. Это прежде всего все возможные процессы, связанные с повышением внутричерепного давления, включая *травмы, опухолевую патологию*, в первую очередь вовлекающие стволовые структуры (Quigley E.M., Hasler W.L., Parkman H.P., 2001). Кроме того, сопровождаться явлениями гастропареза могут *демиелинизирующие заболевания ЦНС* (рассеянный склероз) (Atkinson K., Romano W., Prokopiw I., 1998).

В диагностике указанных причин помогают наличие неврологической симптоматики, исследование глазного дна, а также магнитно-резонансная томография.

Мы уже писали, что неврологическая патология, в том числе *болезнь Паркинсона*, может явиться причиной нарушений моторной активности ЖКТ, в частности развития хронической тонкокишечной псевдообструкции. Собственно же гастропарез встречается при данном страдании у 70% пациентов (Djaldetti R., Baron J., Ziv I. et al., 1996). Следует иметь в виду, что причиной нарушений моторной активности желудка у данных больных может также терапия препаратами L-допы, тормозящими желудочную эвакуацию, причем именно специфическая терапия болезни Паркинсона указанным лекарственным средством может явиться причиной неудовлетворительного лечения моторных расстройств у данных пациентов (Djaldetti R., Baron J., Ziv I. et al., 1996). Препаратами выбора в данном случае являются средства, не проникающие через гематоэнцефалический барьер и не конкурирующие с основным медикаментозным лечением болезни Паркинсона (Soykan I., Sarosiek I., McCallum R. W., 1997). К таким препаратам относятся домперидон и итоприд (Ганатон®).

При *неврогенной анорексии* — психическом расстройстве, на почве страха перед набором массы тела, свойственном молодым женщинам, соблюдающим строжайшую диету или полностью отказывающимся от приема пищи, как правило, наблюдается целая гамма диспептических расстройств, включая снижение аппетита, чувство раннего насыщения, тяжесть в эпигастрии, вздутие живота, тошноту, рвоту (Wasdholtz B. D., Anderson A. E. 1990).

Что касается желудочного опорожнения, то у пациентов с неврогенной анорексией часто выявляется замедленная эвакуация консистентной пищи (McCallum R. W., Grill V. B. et al., 1985), проходящая после нормализации психического и трофологического статуса и восстановления массы тела (Rigaud D., Bedig G. et al., 1988). Что касается эффективности применения прокинетики для увеличения массы тела, то имеющиеся в литературе данные противоречивы. Одни исследователи обнаруживали эффект увеличения массы тела (McCallum R. W., Grill V. B. et al., 1985), другие такового не обнаруживали (Szmukler G. I., Young G. P. et al., 1990). Патогенез нарушений моторики желудка при неврогенной анорексии, по-видимому, имеет многофакторный характер. Играть роль и трофологическая недостаточность, эндокринные расстройства, дисфункция центральной регуляции на почве психического расстройства.

При *неврогенной булимии* все наоборот. Здесь пациенты страдают от приступов неконтролируемого, избыточного приема пищи, во время которых они подчас самостоятельно вызывают рвоту, чтобы продолжать прием пищи. Такие приступы могут чередоваться с периодами строгой диеты или голодания, для предотвращения набора массы тела (Kiss A., Bergmann H. et al., 1990). В отличие от анорексии, мероприятия по контролю над массой тела не приводят к истощению. Клинически при булимии могут отмечаться такие симптомы, как чувство переедания, тяжести, связанное с избыточным приемом пищи, сменяемое ранним насыщением, вздутием живота, тошнотой, болями в эпигастриальной области раннего характера (Chami T. N., Andersen A. E., 1995). Часто у пациентов с булимией все признаки заболевания возникают на фоне депрессии.

Данные о состоянии эвакуаторной функции желудка у больных булимией противоречивы и свидетельствуют об имеющихся нарушениях на уровне 37% (Kiss A., Bergmann H. et al., 1990).

Синдром руминации — неоднократное проглатывание, срыгивание и повторное пережевывание пищи, наблюдающееся в основном у детей и умственно отсталых пациентов¹. Женщины страдают чаще мужчин (O'Brien M. D., Bruce V. K., Camilleri M., 1995; Chial H. J., Camilleri M., 2003). Также бывает необходимо проводить дифференциальную диагностику, выявляя моторные нарушения желудка. Тошноты при этом не бывает, характерны насильственные позы тела младенцев. В упорных случаях расстройства может наступить нарушение питания, вплоть до кахексии. При данном явлении характерно наличие симптомов принудительной регургитации с сокращением мышц желудка в сочетании с расслаблением нижнего пищеводного

¹ Руминация может возникать и закрепляться как дурная привычка у взрослых людей, называемая мерицизмом.

сфинктера (Thumshirn M., Camilleri M. et al., 1998). В отличие от гастропареза, при котором рвота возникает в поздний постпрандиальный период, при срыгивании явления регургитации возникают в пределах 15 мин после приема пищи и прекращаются после сильного закисления желудочного содержимого (O'Brien M.D., Bruce V.K., Camilleri M., 1995).

Трудности в диагностике связаны с необходимостью дифференциации от явлений гастропареза и проявлений ГЭРБ. Эвакуаторная функция желудка при руминации, как правило, не нарушена, не изменены также и внутрипищеводные показатели рН. У ряда больных гастродуоденальная манометрия выявляет одновременное увеличение внутрижелудочного и внутрикишечного давления, связанного с напряжением брюшного пресса в постпрандиальный период и снижением рН в дистальном отделе пищевода (O'Brien M.D., Bruce V.K., Camilleri M., 1995).

У пациентов, сознающих наличие подобной патологической привычки, эффект дает проведение определенных мероприятий по методике биофидбек-терапии, налаживание диафрагмального дыхания после приема пищи, применение жевательной резинки в течение и после приема пищи (Malcolm A., Thumshirn M.V. et al., 1997).

Синдром циклической рвоты, проявляющийся приступами последней, перемежающимися с периодами полного благополучия. Заболевание более характерно для детей, но может наблюдаться и у взрослых (Pasricha P.J., Schuster M.M. et al., 1996; Prakash C., Clouse R.E., 1999). Распространенность данного страдания на уровне 1,9–2,3%. Считается, что данное страдание наследственно обусловлено, связано с мутацией ДНК митохондрий, ассоциировано с мигренью, менструальными головными болями и имеет полиэтиологическую природу.

Указанный синдром имеет в основе нарушения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (повышение секреции кортикотропин-рилизинг фактора) и вегетативной регуляции (симпатикотония), что и провоцирует приступы рвоты (Tache Y., 1999).

Рвота часто начинается резко, нередко сопровождаясь явлениями тошноты и абдоминальной боли. Явления рвоты в течение нескольких часов достигают высокой интенсивности и затем быстро заканчиваются. Данные явления могут изнурять больных и даже приводить к явлениям обезвоживания. У взрослых эпизоды рвоты более длинные (3–5 дней) и менее частые (каждые 3–4 мес) (Prakash C., Clouse R.E., 1999).

Признаки нарушенной желудочной эвакуации при данном синдроме могут выявляться с помощью сцинтиграфии, антродуоденальной манометрии и электрогастрографически, но не в каждом случае, нередко имеет место нормальная моторика (Abell T.L., Kim C.H., Malagelada J.R., 1988), а в период между приступами даже ускоренная (Namin F., Patel J. et al., 2007).

Проводя дифференциальную диагностику данного синдрома, следует иметь в виду, что похожая симптоматика может наблюдаться у пациентов, хронически употребляющих каннабиноиды.

Что касается терапии, то стандартных схем лечения нет. Помогают мероприятия, создающие покой пациенту, седативные средства, антидепрессанты

в низких дозах, противорвотные препараты из группы прокинентиков: метоклопрамид, домперидон, итоприд (Ганатон®).

Для предотвращения или снижения выраженности приступов предлагаются β-блокаторы (пропранолол), агонист 5-HT_{1D} рецепторов суматриптан, а также нестероидные противовоспалительные препараты [индометацин (метиндол®), кеторолак]. Последние, по-видимому, за счет антагонизма с простагландинами особенно эффективно помогают купировать рвоту и дисмоторные расстройства, будучи введены парентерально в продромальном периоде (Pasricha P.J., Schuster M.M. et al., 1996).

5.1.4.2. Гастропарез, ассоциированный с системными заболеваниями соединительной ткани, эндокринной и метаболической патологией

Выше, в разделе, посвященном моторным нарушениями желудка на фоне патологии ЖКТ, и в частности ассоциированным с явлениями хронической кишечной псевдообструкции, уже упоминалось, что наряду с кишечной дисмоторикой у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани и эндокринными заболеваниями, помимо сахарного диабета, часто наблюдаются и явления собственно гастропареza (Greydanus M.P., Camilleri M., 1989). Теперь остановимся на данных нарушениях более подробно.

Поражение желудка при *системной склеродермии*, как и прочих висцеральных органов, обычно возникает после кожной манифестации заболевания (Weston S., Thumshirn M. et al., 1998). Наиболее часто поражается пищевод (до 75% случаев), кишечник и несколько реже — желудок. В литературе имеются сведения, что явления нарушений желудочной эвакуации при склеродермии отмечаются с частотой от 10 до 75% (Marie I., Levesque H. et al., 2001) и обычно ассоциированы с поражением также и пищевода (Wegener M., Adamek R.J. et al., 1994).

Классическими инструментальными показателями, полученными с помощью антродуоденальной манометрии и подтверждающими нарушения эвакуаторной активности желудка при склеродермии, являются низкоамплитудные антральные и дуоденальные сокращения при наличии нормального распространения ММК (Weston S., Thumshirn M. et al., 1998).

При *полимиозите* и *дерматомиозите* явления гастропареza описываются, как правило, при выраженных поражениях скелетной мускулатуры, наблюдаясь в последних случаях у 8 из 13 пациентов (Horowitz M., McNeil J. D. et al., 1986).

При *красной волчанке* моторика желудка страдает редко, но в литературе имеются сведения, что у некоторых пациентов имеют место нарушения моторики выходного отдела желудка, развивающиеся на фоне его сужения, за счет отека складок. Ситуация обычно разрешается на фоне терапии глюкокортикоидами (Posthuma E.F., Warmerdam P. et al., 1994).

На фоне *амилоидоза*, как уже было сказано выше, часто возникают явления кишечной псевдообструкции, описываются также такие симптомы, как анорексия, макроглоссия, создающая трудности при приеме пищи, тошнота. Причем явления последней наблюдаются у 40% больных амилоидозом (Lee J.G., Wilson J.A., Gottfried M.R., 1994). При этом явления классического гастропареza при амилоидозе имеют место очень редко. Так, имеющиеся

литературные данные свидетельствовали о наличии гастропареза только у трех пациентов из 769 больных амилоидозом (Menke D.M., Kyle R.A. et al., 1993).

В связи с тем что гастропарез при сахарном диабете представляет собой достаточно важную и часто встречающуюся патологию, он обычно рассматривается отдельно и, как правило, в первую очередь. Но и прочая эндокринная патология также может вызывать моторные расстройства желудка, хотя и не так часто. Так, *гипотиреоз* должен всегда быть исключен при выявлении нарушений эвакуаторной функции желудка, как и прочих гипомоторных нарушений ЖКТ. Хотя, безусловно, в процентном отношении данная причина гастропареза, среди прочих, весьма незначительна.

Плохо коррелирует с наличием явлений гастропареза увеличение уровней тиреотропного гормона (Kahraman H., Kaya N. et al., 1997).

Гиперфункция щитовидной железы обычно сопровождается явлениями гипермоторики желудка, однако в литературе имеются сведения как о нормальной, так и замедленной эвакуации желудочного содержимого (Groskreutz J.L., Kim C.H., McConahey W. M., 1990). Исследователи сообщают об имеющихся случаях замедленной желудочной эвакуации, ассоциированной с явлениями желудочной дисритмии, корригируемых на фоне терапии гиперфункции щитовидной железы (Barczynski M., Thor P., 2001).

Гипопаратиреоз, как уже было сказано, может явиться причиной кишечной псевдообструкции, которая развивается на фоне гипокальциемии, и соответственно вторичной гиперкалиемии, но о влиянии данного гормона и изменения его уровней на желудочную эвакуацию сведений нет. Вместе с тем есть данные, что паратгормон может оказывать релаксирующее влияние как на мускулатуру желудка, так и на гладкомышечные элементы органов ЖКТ (Mok L.L., Ajiwe E., Martin T.J. et al., 1989). Так, рентгенологическое исследование при данной патологии обнаруживает расширение просвета ДПК и петель тонкой кишки, значительное увеличение времени кишечного транзита.

Говоря о *метаболических расстройствах* при заболеваниях внутренних органов, влияющих на желудочную моторику, в первую очередь следует сказать о *явлениях почечной недостаточности*, особенно ее терминальной формы — уремии. При данной патологии у больных часто выявляются такие симптомы, как анорексия, тошнота и рвота, имеющие как местное происхождение (уремический гастрит, автономная невропатия) (De Schoenmaeker G., Vanholder R. et al., 2001), так и центральный генез — токсическая энцефалопатия, особенно при развитии печеночно-почечной недостаточности. Описано развитие явлений гастропареза при уремии, в том числе и у пациентов, находящихся на гемодиализе (van Vlem B., Schoonjans R. et al., 2000) и связанных непосредственно с данной процедурой (Brown-Cartwright D. et al., 1988).

5.1.5. Идиопатический и прочие виды гастропареза

Идиопатический гастропарез — нарушение эвакуаторной функции желудка с типичными симптомами и без определенной причины, его вызвавшей (Parkman H.P., Yates K. et al., 2011). Данный вид гастропареза наблюдается

в большинстве случаев всей патологии, связанной с нарушением эвакуаторной функции желудка (Soykan I., Sivri B. et al., 1998). Характерно, что симптомы заболевания могут возникать и исчезать периодически, без видимой на то причины. Идиопатический гастропарез чаще диагностируется у женщин в молодом и среднем возрасте (Stanghellini V., Tosetti C. et al., 1996). В 8% случаев причиной идиопатического гастропареza может стать перенесенная холецистэктомия (Soykan I., Sivri B. et al., 1998).

У 23% больных идиопатическим гастропарезом возможной причиной заболевания является перенесенная системная вирусная инфекция или подобное поражение мышечной системы (Bityutskiy L.P., Soykan I., McCallum R. W., 1997; Soykan I., Sivri B. et al., 1998). Клинически данная форма имеет анамнестически предшествующее гастропарезу внезапно развившееся состояние, сопровождающееся лихорадкой, тошнотой, рвотой, диареей, иногда судорожным состоянием. Если на фоне данного состояния у пациента не развивается автономной невропатии, то прогноз благоприятный и все признаки гастропареza вскоре бесследно исчезают.

Несколько иное течение наблюдается, когда причиной гастропареza являются ЦМВ, вирусы Эпштейна—Барр и герпеса. В этом случае нередко возникает развитие автономной невропатии, что ухудшает течение и прогноз. Обычно клинические признаки гастропареza у больных появляются еще в острую фазу вирусной инфекции и остаются после стихания основных проявлений на срок от 3 мес до года и более (Debinski H.S., Kamm M.A. et al., 1997). Те же авторы сообщают, что прогноз поствирусного гастропареza, как правило, более благоприятный, чем в случаях, когда причину нарушений эвакуаторной функции желудка установить не удастся.

Говоря об особенностях идиопатического гастропареza, в частности в сравнении с наиболее часто встречаемым диабетическим гастропарезом, следует отметить, что тяжесть течения болезни и выраженность тошноты при идиопатическом гастропарезе четко коррелирует с выраженностью воспалительного инфильтрата, а не с потерей клеток Кахаля, как при гастропарезе диабетической природы (Grover M., Bernard C.E. et al., 2012). Световая микроскопия никаких существенных различий в нейрональной структуре при идиопатическом и диабетическом гастропарезе не выявляет, за исключением экспрессии нейрональной NO-синтазы, сниженной в большей степени у больных идиопатическим гастропарезом (40 и 20% соответственно у больных идиопатическим и диабетическим гастропарезом) (Grover M., Farrugia G. et al., 2011).

Электронная микроскопия выявляет большее число отличий в нейрональной структуре и клетках Кахаля при описываемых двух формах гастропареza. При этом изменения при идиопатическом процессе оказываются более выраженными, а их характер можно использовать в дифференцировке данных патологических состояний. Так, утолщение базальной мембраны вокруг гладких мышечных клеток и нервов было характерно для диабетического гастропареza, тогда как идиопатический гастропарез проявлял себя фиброзом, наиболее выраженным вокруг нервных стволов, и более отчетливым повреждением интерстициальных клеток Кахаля (Faussonne-Pellegrini M.S., Grover M. et al., 2011).

Исследования Н.Р. Parkman и соавт. (2011) больных идиопатическим и диабетическим гастропарезом обнаружили ряд отличий в клинической картине и прочих признаках у больных с указанными формами гастропареза. Так, диабетический гастропарез чаще проявлялся рвотой, нередко как моносимптомом. Напротив, у больных с идиопатической формой патологии ведущим признаком был абдоминальный болевой синдром, ассоциированный с явлениями раннего насыщения, тяжести в эпигастрии, переполнения, вздутия после еды, т.е. симптомов нарушенной аккомодации желудка (Pathikonda M., Sachdeva P. et al., 2012). Отмечено, что у 43% больных боль была ежедневная или даже постоянная (38%) (Cherian D., Sachdeva P. et al., 2010). В этом случае определенную трудность представляет дифференциальная диагностика с функциональной диспепсией, как с болевой формой, так и дискинетической.

Исследование эвакуаторной функции желудка с помощью сцинтиграфии обнаружило явления гастростаза, более выраженные у пациентов с диабетом I типа. Так, у последних более чем в 50% случаев наблюдались выраженные явления гастростаза (снижение активности эвакуации на 35% в течение 4 ч). Одновременно данные пациенты достоверно чаще прибегали к помощи прокинетиков.

Отличительной чертой пациентов с идиопатическим гастропарезом была избыточная масса тела (46%) (Camilleri M., 1993). При этом данные обследований показали, что, как ни парадоксально, пищевой рацион у данной категории, наряду с несбалансированностью по витаминам и минералам, отличался чаще недостаточным калоражем.

Разбирая прочие причины развития гастропареза, следует упомянуть об описанных в литературе случаях развития моторных нарушений желудка у пациентов *после перенесения оперативных вмешательств на сердце и легких*, в частности после их трансплантации (Au J., Hawkins T., Venables C. et al., 1993; Berkowitz N., Schulman L.L. et al., 1995). Так, в частности, после трансплантации легкого явления гастропареза, наблюдаемые в 25% случаев, могут создать условия для регургитации содержимого желудка в пищевод с аспирацией и развитием пневмонии, имеющей у больных, перенесших трансплантацию, фатальные последствия. Ситуация многократно осложняется при одномоментной пересадке сердца и легких. В этом случае гастропарез развивается от 50 до 80% случаев (Au J., Hawkins T., Venables C. et al., 1993; Berkowitz N., Schulman L.L. et al., 1995). Причинами развития гастропареза у данных больных считаются дисфункция блуждающего нерва и вирусная инфекция на фоне медикаментозного иммунодефицита (Au J., Hawkins T., Venables C. et al., 1993; Berkowitz N., Schulman L.L. et al., 1995; Sodhi S.S., Guo J.-P. et al., 2002).

Описываются явления гастропареза и у пациентов с *опухолевой патологией*, так называемый опухоль-ассоциированный гастропарез. Чаще всего данные моторные расстройства описываются у пациентов с раком пищевода, желудка, поджелудочной железы и легкого. Механизмы развития моторных нарушений неизвестны, но обсуждаются неврогенный путь, связанный с поражением опухолевым процессом нервных путей, влияние лучевой терапии, а также токсические эффекты от химиотерапии. При РЖ также воз-

можно и непосредственное поражение мышечных и нервных структур органа при опухолевой инвазии в стенку желудка. Описан положительный опыт применения прокинетиков у данной категории больных, в частности метоклопрамида (Shivshanker K., Bennett R.W., Haynie T.P., 1983). По-видимому, можно ожидать положительного эффекта и от нового прокинетика итоприда, учитывая его двойной механизм действия как вагусного агониста и блокатора D₂-допаминовых рецепторов.

В литературе имеются описания развития гастропареза у пациентов с *тонкокишечной карциномой*, у которых клиническая картина заболевания как раз и возникала с явлений гастропареза желудка, а в дальнейшем выявлялась опухоль тонкой кишки, вызывающая частичную кишечную непроходимость (Osias G.L., Terper R.E. et al., 1998). Методами выбора для диагностики тонкокишечных опухолей являются капсульная эндоскопия и двухбаллонная энтероскопия.

Рак поджелудочной железы вызывает явления гастропареза, по данным литературы, у 40–60% пациентов, и это в случаях без гастродуоденальной инвазии или компрессии. Гастропарез может протекать у данной категории больных как бессимптомно, так и с типичными клиническими симптомами, такими как тошнота, рвота, абдоминальные боли или боли в поясничной области (Sikora S.S., Mital B.R. et al., 1995). Говоря о механизмах развития гастропареза у описываемых больных, чаще обсуждаются такие причины, как механическое препятствие и поражение нервных структур. Вместе с тем описываются случаи развития моторных осложнений и после своевременного оперативного лечения при опсрабельной опухоли.

Кишечная псевдообструкция, нарушение желудочной эвакуации описываются как нередкое явление, развивающееся на ранних этапах такого опухолевого процесса, как *мелкоклеточный рак легкого*, причем клиническая картина псевдообструкции, как правило, предшествует клинической картине опухолевого процесса, не выявляемого на данном этапе рентгенологически и верифицированного в дальнейшем с помощью КТ, МРТ или бронхоскопически (Lee H.R., Lennon V.A., Camilleri M. et al., 2001). Причиной развития дисмоторных расстройств считается аутоиммунный процесс, поражающий нервные структуры межмышечного нервного сплетения. Морфологические исследования показали наличие лимфоплазмоцитарной инфильтрации и дегенеративных изменений в ганглиях сплетения, уменьшение числа нейронов (Schuffler M.D., Baird H.W. et al., 1983). Антродуоденальная манометрия может выявить нейропатические отклонения с наличием несогласованных сокращений желудка. Патогномонично обнаружение у больного антинейрональных ядерных антител первого типа (Lee H.R., Lennon V.A., Camilleri M. et al., 2001).

Следует иметь в виду, что в целом у больных с опухолевой патологией нередко могут развиваться явления гастропареза с тошнотой и рвотой *как следствие лечебных процедур* злокачественного процесса, химио- и лучевой терапии (Layer P., Demol P. et al., 1986; Brand R.E., DiBaise J. K. et al., 1998), пересадки костного мозга (Eagle D.A., Gian V. et al., 2001) и после блокады чревного сплетения при болевом синдроме у больных раком поджелудочной железы (Iftikhar S., Loftus E.V., 1998).

Лекарственный гастропарез. Клинические признаки гастропареза — тошнота и рвота — могут возникать вследствие побочного действия многих лекарственных препаратов. Причем следует иметь в виду, что обычно эти явления возникают остро (Quigley E.M., Hasler W.L., Parkman H.P., 2001). Общеизвестно, что большинство наркотических средств, опиатов, включая трамадол (в меньшей степени) и тапентадол, могут индуцировать явления гастропареза (Maurer A.H., Krevsky V. et al., 1996; Jeong I.D., Camilleri M. et al., 2012). Подобным эффектом обладает и лоперамид, синтетический опиат, также снижающий моторную активность тонкой кишки и замедляющий время кишечного транзита, широко используемый при лечении диареи. Тормозят моторику ЖКТ и желудочную эвакуацию также антихолинэргики, трициклические антидепрессанты и антагонисты кальция, особенно верапамил (Krevsky V. et al., 1992). Клонидин также продлевает тонко- и толстокишечный транзит у 70% пациентов (Rubinoff M.J., Piccione P.R., Holt P.R., 1989).

Тормозит эвакуаторную функцию циклоспорин (Maes B.D., Vanwallighem J. et al., 1999). Напротив, другой иммуносупрессивный препарат такролимус, являясь представителем природных макролидов, обладающих прокинетическими свойствами, стимулирует моторику желудка (Park J.M., Lake K.D., Cibrik D.M., 2008).

Задерживают эвакуацию и некоторые противодиабетические препараты, например такие как прамлинтид[®] (симлин[®]) (Vella A., Lee J.S., Camilleri M. et al., 2002) или аналог GLP-1 эксенатид, ингибирующий вагальную функцию (Cervera A., Wajsborg E. et al., 2008; Salehi M., Aulinger B.A., D'Alessio D.A., 2008). Прием эксенатида приводит к снижению аппетита и уменьшению потребления пищи, а также к подавлению моторики желудка, что приводит к замедлению его опорожнения и появлению симптомов гастростаза (Iltz J.L., Baker D.E., 2006). Подобные эффекты, напротив, не обнаружены у нового класса противодиабетических средств — ингибиторов дипептидилпептидазы 4-го типа (ситаглиптина, вилдаглиптина) (Vella A., Bock G. et al., 2007). Так, исследования показали, что распространенность тошноты составляла 39% после применения эксенатида и 15% при применении ситаглиптина, а также рвоты соответственно в 19 и 5% случаев (Berg J.K., Shenouda S.K. et al., 2011).

Тормозят моторику желудка и кислотосупрессивные средства — блокаторы H₂-рецепторов гистамина и ингибиторы протонной помпы (Houghton L.A., Read R.W. et al., 1987; Parkman H.P., Miller M.A. et al., 1998). Впрочем, явления задержки эвакуации, вызванные последними, как правило, клинически значимых нарушений не вызывают, а низатидин, антагонист рецепторов гистамина с холинергическими свойствами, может даже стимулировать моторику желудка (Houghton L.A., Read R.W. et al., 1987).

Следует также иметь в виду, что тормозит желудочную эвакуацию, в основном консистентной пищи, *полное парентеральное питание*, связанное с тормозящим влиянием глюкозы и жировых эмульсий на желудочную эвакуацию (Casaubon P.R., Dahlstrom K.A. et al., 1989; Masclee A.A., Gielkens H.A. et al., 1996).

5.1.6. Лечение гастропареза

Лечебные мероприятия у пациентов с явлениями гастропареза зависят от его причин, выраженности и общего состояния. При тяжелых нарушениях питания, электролитного баланса в первую очередь требуется коррекция указанных жизненно важных показателей, с проведением при необходимости регидратации, дренирования полости желудка путем наложения назогастрального зонда, парентерального питания. Одновременно проводятся диагностический поиск причин нарушенной моторики и симптоматическая терапия (противорвотные средства, прокинетики) для облегчения клинических проявлений.

При легких формах моторных расстройств функционального происхождения иногда достаточно одних диетических мероприятий. Обычно коррекция питания сочетается с тем или иным видом лекарственной терапии.

У пациентов с неясным анамнезом необходимо в первую очередь исключить наличие сахарного диабета и назначить адекватную гипогликемическую терапию при его наличии. Очень важно следить за уровнем гликемии. Следует помнить, что гипергликемия не только угнетает эвакуаторную активность желудка, но и уменьшает эффективность прокинетиков (Petiakis I.E., Vrachassotakis N. et al., 1999; Gentilcore D., O'Donovan D. et al., 2003). Своевременная коррекция уровня глюкозы в крови сама по себе может существенно улучшить показатели моторно-эвакуаторной функции желудка¹. И с другой стороны, даже малосимптомный гастропарез нарушает корреляцию между транспортом нутриентов в тонкую кишку, в частности углеводов, их всасыванием и выделением инсулина, что приводит к значительным колебаниям уровня глюкозы в крови, вплоть до внезапных эпизодов гипогликемии. Считается, что в случаях, когда у больного диабетом возникает ситуация с необъяснимыми и трудно корригируемыми колебаниями уровня глюкозы в крови, в первую очередь необходимо исключение наличия гастропареза.

При наличии диабетического гастропареза необходимо назначение инсулинотерапии (инсулин короткого действия), пищевой поддержки, адекватного введения жидкости, как энтерально, так и, особенно при водно-электролитных нарушениях, парентерально в виде физиологического раствора, электролитов, глюкозы и бикарбоната натрия². После коррекции явлений гастропареза при сахарном диабете I типа продолжается инсулинотерапия, а при II типе патологии возможен, как вариант, перевод на таблетированные сахароснижающие препараты, в том и другом случае под строгим контролем уровня гликемии.

Необходимо также тщательно проанализировать принимаемые больным лекарственные препараты, в первую очередь исключив наркотические средства. Необходимо также принимать во внимание и то, что некоторые лекарственные вещества, например аналог амилина прамлинтид¹ и аналог GLP-1 эксенатид, применяемые для лечения диабета, тормозят желудочную эвакуацию и транзит содержимого его по тонкому кишечнику (Vella A., Lee J.S.,

¹ Уровень условной рекомендации, умеренный уровень доказательности.

² Уровень сильной рекомендации, умеренный уровень доказательности.

Camilleri M. et al., 2002; Kolterman O.G., Kim D.D. et al., 2005). Наоборот, применение противодиабетических средств на основе ингибирования фермента дипептидилпептидазы IV типа не ухудшает эвакуаторный процесс из желудка (van Bronswijk H., Dubois E.A. et al., 2008; Vella A., Vock G. et al., 2007).

Диетические мероприятия при гастропарезе направлены на уменьшение явлений гастростаза. При невозможности назначения адекватного перорального питания пациенту назначается *энтеральное питание* — вид нутритивной поддержки, при котором все питательные вещества поступают через зонд. *парентеральное питание* или их комбинация. Энтеральное питание предпочтительнее парентерального¹.

При *пероральном питании* предпочтение должно быть отдано дробному (четырёх-пятиразовому) питанию с введением небольших порций (большой объем пищи тормозит эвакуацию) преимущественно жидкой, гомогенизированной, обезжиренной пищи (жиры тормозят желудочную эвакуацию) с преобладанием углеводов, легче и быстрее эвакуируемой из желудка. Пища не должна содержать стимулирующих выделение холецистокинина компонентов, угнетающего гастродуоденальную эвакуацию, а также трудноперевариваемую клетчатку, пищевые волокна, создающие риск образования фитобезоаров (Sanders M.K., 2004; Abell T.L., Bernstein V.K. et al., 2006; Whitson B.A. et al., 2008). Исключаются газированные напитки и алкоголь, ограничивается или исключается курение как факторы, отрицательно влияющие на моторику желудка (Pfeiffer A., Holgl B., Kaess H., 1992; Scott A.M., Kellow J.E. et al., 1992; Sanaka M. et al., 2005). Лечебное питание пациентов с явлениями гастропареза следует строить с расчетом введения приблизительно 25 кал/кг должной массы тела больного в день. Взрослые пациенты должны употреблять 1500–1800 кал в день, разделенные на три или четыре приема.

Отдельно указывается пациентам на необходимость тщательного пережевывания пищи, что разгружает работу антрума. Также, для препятствования регургитации содержимого желудка в пищевод следует рекомендовать больным принимать пищу в вертикальном положении и не ложиться сразу после приема пищи, спать с приподнятым головным концом кровати, т.е. практически следовать рекомендациям, подобным тем, которые мы даем при ГЭРБ (Olausson E.A., Alpsten M. et al., 2008).

Проводя лечебные мероприятия пациенту с гастропарезом, следует строго следить за динамикой массы тела, ориентируясь на процент потери массы тела за период 3 или 6 мес. Потеря массы на 5% от обычной массы тела более чем за 3 мес или 10% потеря более чем за 6 мес являются показателями серьезного недосдания (Russell M.K., Mueller C., 2007), и такие пациенты должны быть госпитализированы для регидратации, коррекции питания и активного лечения гастростаза, в том числе оперативным путем (лапароскопическая еюностомия и/или гастростомия и еюностомия) (Colemont L.J., Camilleri M., 1989). Нельзя допускать обезвоживания, особенно у пациентов с явлениями частой рвоты, диарей или диабетического кетоацидоза. Особого внимания требуют также пациенты на гемодиализе или перитонеальном диализе. При упорных явлениях диарей и метеоризма необходимо провести

¹ Уровень условной рекомендации, низкий уровень доказательности.

тщательный анализ продуктов и исключить из рациона сорбитол как причину осмотической диареи, а также синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке. В последнем случае требуется его коррекция с помощью энтеросептиков [нифуроксазид (эрсефурил[®]), рифаксимин и др.], назначение пре- и пробиотиков.

Говоря об особенностях питания больного гастропарезом, нелишним будет предупредить пациента об осторожном использовании некоторых напитков, присутствующих на рынке и содержащих фруктоолигосахариды, вызывающие у некоторых людей пищевую интолерантность.

Явления гастропареза существенно нарушают качество жизни пациентов, поэтому очень важно назначение своевременной симптоматической терапии, направленной на купирование таких тягостных для больного симптомов, как тошнота и рвота. Вместе с тем следует учитывать, что облегчение симптомов далеко не всегда является следствием коррекции моторных расстройств. В этой связи, планируя терапевтические мероприятия больным с явлениями гастропареза, наряду с симптоматическими средствами, быстро облегчающими субъективно состояние больного, препаратами выбора являются прокинетики, хотя последние могут не так активно снимать неприятные ощущения, в том числе и болевые.

В целом же лечение больных гастропарезом должно преследовать несколько целей: регидратация, поддержание баланса электролитов, гликемии, налаживание адекватного энтерального питания, восстановление пищевого статуса, прокинетическая терапия, которая, являясь патогенетическим лечением, призвана наиболее эффективно купировать симптоматику, симптоматическая терапия основных изнуряющих симптомов (тошнота, рвота, боль). При этом главным принципом всегда является приоритет восстановления нормального питания и гидратации через рот (AMS Gastroparesis Task Force, Abell T.L., Bernstein R.K. et al., 2006; Camilleri M., 2007).

Прокинетики. (см. табл. 5.4). В дополнение к диетической терапии прокинетическая терапия, являясь одновременно симптоматическим и патогенетическим лечением, должна положительно влиять на моторно-эвакуаторную активность желудка и ДПК, снижая выраженность симптомов гастропареза. При этом необходимо оценивать положительный эффект и риски побочных явлений¹.

Разбирая особенности данной группы препаратов, в первую очередь следует разобрать препараты, относящиеся к блокаторам допаминовых рецепторов — метоклопрамид (церукал[®], реглан[®]), домперидон (мотилиум[®], мотилак[®]), итоприд (Ганатон[®]).

Прокинетические средства представляют собой неоднородную по строению и активности группу препаратов, усиливающих и нормализующих координированную моторику ЖКТ. Прокинетики увеличивают амплитуду сокращений пищевода, улучшают его клиренс и повышают тонус НПС. Наиболее выраженное прокинетическое действие данные лекарственные средства оказывают на моторно-эвакуаторную функцию желудка. Прокинетики повышают частоту и амплитуду сокращений антрального отдела желудка, снижают

¹ Уровень сильной рекомендации, умеренный уровень доказательности.

время транзита по ДПК, а также синхронизируют антральную и дуоденальную моторику.

Долгое время практически единственными прокинетическими средствами, с успехом используемыми для лечения всех видов гастропареза, особенно для коррекции тошноты и рвоты, были метоклопрамид и домперидон (McCallum R. W., Ricci D.A. et al., 1983; Patterson D., Abell T. et al., 1999).

Таблица 5.4. Лекарственные средства, применяемые для купирования тошноты и рвоты

Прокинетики Стимуляторы моторики ЖКТ Метоклопрамид (церукал ^а). Домперидон (мотилиум ^а). Цизаприд ^в . Итоприда гидрохлорид (Ганатон ^б). Препараты для лечения функциональных расстройств кишечника Прукалоприд (резолор ^а) Антибиотики Эритромицин
Вещества с комбинированным действием (нейролептик и прокинетик) Сульпирид. Левосульпирид ^в
Антагонисты серотониновых рецепторов Противорвотные средства Ондансетрон. Гранисетрон. Трописетрон. Доласетрон ^в
Антагонисты рецепторов нейрокина Апрепитант
Нейролептики Хлорпромазин (аминазин ^а). Прохлорперазин ^в . Тиэтилперазин. Галоперидол. Дроперидол. Сульпирид (эглонил ^а). Левосульпирид ^в . Триметобензамид ^в
Антигистаминные препараты (антагонисты H₁-рецепторов гистамина) Дифенгидрамин (димедрол ^а). Прометазин (пипольфен ^а , дипразин ^в). Дименгидринат. Меклизин ^в . Циклизин ^в
Антихолинергические препараты Атропин. Метациния йодид (метацин ^а). Скополамин ^в

Метоклопрамид (церукал^а, реглан^а и др.) — один из первых прокинетических препаратов. Являясь блокатором центральных и периферических дофаминовых рецепторов и подавляя высвобождение ацетилхолина, воздействует на центр регулирования желудочно-кишечной моторики и рвотный центр, нормализуя дискоординацию, эвакуацию и тонус эзофагогастродуоденальной зоны. Метоклопрамид оказывает противорвотное и противоикотное дей-

ствие, повышает тонус нижнего пищеводного сфинктера, усиливает моторику желудка и ускоряет его опорожнение, улучшает антродуоденальную координацию. Прокинетический эффект метоклопрамида используется при лечении пациентов с парезом желудка и, в очень больших дозах, — для профилактики развития тошноты и рвоты при химиотерапевтическом лечении в онкологии.

Благодаря центральному действию препарат обладает большим числом побочных эффектов: головная боль, головокружение, экстрапирамидные расстройства (0,2%) (Bateman D.N., Rawlins M.D., Simpson J.M., 1985), бессонница или сонливость, снижение трудоспособности, в частности связанной с умственной деятельностью, слабость, импотенция, гинекомастия и др. (Patterson D., Abell T. et al., 1999). К наиболее частым побочным эффектам метоклопрамида относятся также возникновение чувства тревоги и страха, летаргическое состояние и повышение концентрации пролактина. Реже при приеме метоклопрамида могут возникать депрессия и дистония, особенно у пожилых пациентов.

Метоклопрамид является единственным прокинетиком, одобренным Федеральной службой США, контролирующей производство, хранение и реализацию пищевых продуктов, лекарственных препаратов и косметических средств для лечения больных гастропарезом, назначаемым на срок до 12 нед при наличии терапевтического ответа, превышающего потенциальный риск побочных эффектов (<http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm149533.htm> Accessed 6 May, 2012).

Вместе с тем с февраля 2009 г. по распоряжению Федеральной службы США, контролирующей производство, хранение и реализацию пищевых продуктов, лекарственных препаратов и косметических средств, производители метоклопрамида должны предупреждать потребителей через инструкцию к препарату и этикетку о риске его длительного использования или применения в больших дозах. Это связано в первую очередь с тем, что длительное, хроническое использование метоклопрамида, как и других лекарственных средств, блокирующих дофаминовые рецепторы, может приводить к развитию стойкой тардивной (поздней) дискинезии, проявляющейся гиперкинезами, сохраняющимися даже после отмены препарата в течение месяцев или даже лет. Риск развития данного осложнения <1%. Чаше данное расстройство возникает при применении парентеральной формы препарата (Miller L.G., Jankovic J., 1989). Появление признаков тардивной дискинезии требует немедленной отмены метоклопрамида.

Дистонические реакции купируются антигистаминными (дифенгидрамин — 25–50 мг), антихолинергическими средствами (бензтропин^o — 1–6 мг в день) и анксиолитиками (бензодиазепина диазепам — 5–10 мг).

Метоклопрамид обычно назначается внутрь до еды за 15–20 мин по 10 мг 3–4 раза в день на 1–2 нед (минимальная эффективная доза — 5 мг 3 раза в день с постепенным титрованием дозы до 40 мг в день). (Rao A.S., Camilleri M., 2010). Максимальная суточная доза — 5 мг/кг. Препарат имеет также жидкую лекарственную форму, доступную для внутримышечных и подкожных инъекций, что создает преимущества для использования в стационарах. Тем более что в недавнем обзоре пациентам с тяжелым гастропарезом рекомендуется

исключительно парентеральное введение препарата (Rao A.S., Camilleri M., 2010).

Межлекарственное взаимодействие возможно с препаратами, осуществляющими свой метаболизм через систему цитохрома P450-2D6 (CYP2D6) (Parkman H.P., Misra A. et al., 2012).

Эффективность метоклопрамида у больных диабетическим гастропарезом была оценена в четырех плацебо-контролируемых, двух активных сравнительных и открытом исследовании. Доза препарата составляла 10 мг 4 (3) раза в день. Продолжительность лечения во всех случаях, кроме одного, не превышала 4 нед (в основном лечились 3 нед). В одном открытом исследовании лечение продолжалось 6 мес. Положительный клинический эффект на уровне 30–60% был обнаружен в пяти исследованиях, а ускорение эвакуации отмечено во всех исследованиях, где это анализировалось (Longstreth G.F., Malagelada J.R., Kelly K.A., 1977; Perkel M.S., Moore C. et al., 1979; Snape Jr.W. J., Battle W.M. et al., 1982; McCallum R. W., Ricci D.A. et al., 1983; Patterson D., Abell T. et al., 1999; Lata P.F., Pigarelli D.L., 2003). Про побочные эффекты не сообщается.

Домперидон (мотилиум[®], мотилак[®]) блокирует периферические D₂-рецепторы, устраняет ингибирующее влияние дофамина на моторную функцию пищевода и желудка. Действие домперидона основано на повышении моторики верхних отделов ЖКТ и прямом блокирующем влиянии на хеморецепторы триггерной зоны. Блокируя центральные дофаминовые D₂-рецепторы триггерной зоны, расположенной в области дна IV желудочка, лишенной гематоэнцефалического барьера, домперидон оказывает противорвотное действие. Уровень центральных побочных эффектов в сравнении с метоклопрамидом у домперидона низкий. Однако способность домперидона действовать на аденогипофиз, также лишенный гематоэнцефалического барьера, приводит к повышению уровня пролактина в сыворотке и возникновению соответствующих побочных эффектов — гиперпролактинемии, галакторее, гинекомастии, нарушению менструального цикла. Кроме того, описаны: повышенная возбудимость и/или экстрапирамидные расстройства, спазмы гладкой мускулатуры органов ЖКТ, головная боль, сухость во рту, жажда, аллергические реакции (зуд, сыпь, крапивница).

В настоящее время препарат получил широкое применение. Здесь необходимо анонсировать решение Европейской комиссии по безопасности лекарственных средств. Решение содержит информацию о том, что польза от применения данного препарата по-прежнему превышает риски, и возможно его кратковременное (не более 1 нед) использование в дозах, не превышающих 30 мг в сутки, и только для купирования тошноты и рвоты. Препарат не рекомендуется назначать больным с жалобами на изжогу и чувство вздутия живота. Препарат не следует назначать одновременно с холинолитиками из-за антагонистического действия на перистальтику.

Эффективность домперидона у больных гастропарезом оценивалась в 11 исследованиях диабетического, идиопатического и постхирургического генеза. Сроки лечения были разные: от 4–8 нед до 48 мес. Положительный клинический и функциональный эффект (улучшение моторной функции) отмечен в подавляющем большинстве работ. Из побочных эффектов была зарегистри-

рована гиперпролактинемия (Soykan I., Sarosiek I., McCallum R. W., 1997; Silvers M., Kipnes V. et al., 1998; Patterson D., Abell T. et al., 1999; Franzese A., Borrelli O. et al., 2002). Межлекарственное взаимодействие возможно с препаратами, осуществляющими свой метаболизм через систему цитохрома P450-2D6 (CYP2D6) (Parkman H.P., Jacobs M.R. et al., 2011).

Домперидон выпускается в виде суспензии, лингвальных или покрытых оболочкой таблеток. Применяется препарат по 10 мг (стартовая доза) 3–4 раза в сутки за 15–20 мин до еды в течение 3–4 нед, увеличиваясь до 20 мг 3–4 раза в день (четвертый прием на ночь).

Итоприд (Ганатон[®], от «gastric natural tone» — восстанавливающий нормальный тонус желудка; итомед) является препаратом нового поколения прокинетиков, зарегистрированным за рубежом, а с 2007 г. и в России. Он обладает комбинированным механизмом действия, являясь антагонистом дофаминовых D₂-рецепторов и блокатором ацетилхолинэстеразы. Итоприд активизирует высвобождение ацетилхолина, одновременно препятствуя его деградации. Препарат метаболизируется флавинозависимой монооксигеназой и не взаимодействует с лекарственными средствами, метаболизирующимися ферментами системы цитохрома P450, в том числе ИПП, часто применяемыми в лечении заболеваний желудка. В связи с выявленной взаимосвязью удлинения интервала Q–T домперидоном и конкуренцией за цитохром P450, альтернативный путь метаболизма итоприда и, следовательно отсутствие влияния на продолжительность интервала Q–T является его преимуществом. Итоприд оказывает выраженное противорвотное действие, усиливает пропульсивную моторику желудка и ускоряет его опорожнение. Важной положительной стороной использования итоприда при желудочной патологии, в первую очередь его моторно-эвакуаторной функции, является не только быстрый и стойкий клинический эффект, но и возможность его длительного применения. Препарат отличается хорошей переносимостью и крайне редкое возникновение значимых нежелательных явлений. Он обладает минимальной способностью проникать через гематоэнцефалический барьер, не влияет на продолжительность интервала Q–T.

К редким побочным эффектам относятся диарея (0,7% случаев), боли в животе (0,3%), головная боль (0,3%). Повышение уровня пролактина в крови при назначении препарата в обычных терапевтических дозах встречается редко. Взрослым итоприд назначают внутрь по 1 таблетке (50 мг) 3 раза в сутки до еды. Рекомендуемая суточная доза составляет 150 мг.

Открытые клинические исследования итоприда в США, Японии, Германии и других странах показали высокую клиническую эффективность препарата у больных функциональной диспепсией, ХГ и диабетическим гастропарезом (Masayuki N., Yasuhisa K., Toshiya O. et al., 1997; Savant P., Das H.S., Desai N., 2006; Holtman G., Talley N.J., Libgrets T. et al., 2006). У пациентов с функциональной диспепсией и диабетическим гастропарезом итоприд стимулировал сократительную способность желудка, ускорял его опорожнение, устранял антродуоденальную дискоординацию. Так, M. Noritake и соавт. в 1997 г. была показана высокая эффективность итоприда при лечении симптомов диабетического гастропареза, подтверждено его достоверное влияние

на электромиографическую активность желудка, показано улучшение показателей желудочной эвакуации, подтвержденное методом сцинтиграфии.

При этом данный препарат, по-видимому, в ближайшее время займет важное место и в лечении ГЭРБ, в том числе на фоне диабетической дисфункции пищевода, что подтверждается целым рядом исследований, доказавших его эффективность у данной категории пациентов. Так, при использовании итоприда в составе комбинированной терапии с ИПП у пациентов с ГЭРБ обнаружено, что данный прокинетики достоверно усиливает сократительную активность НПС, что подтверждается увеличением давления в его области, а также усиливает моторную активность желудка, ускоряет желудочную эвакуацию и нормализует нарушенную гастродуоденальную координацию (Babu S., 2003). В исследовании V. Venkatesh и K. Kulkarni (2008) 91% исследователей расценили эффективность комбинированной терапии диабетического гастропареза итопридом и ИПП как отличную и хорошую.

Несмотря на то что основное действие итоприда направлено на коррекцию желудочных моторных нарушений, отмечено также и положительное влияние препарата на гладкую мускулатуру желчевыводящих путей, дисфункция которой, главным образом гипомоторная, с выраженной дилатацией желчного пузыря нередко наблюдается при гастропарезе разного генеза, и в частности при диабетическом гастропарезе. Имеются работы, в которых описан положительный клинико-функциональный эффект у большинства больных (78%) от применения итоприда в течение 2 нед при дисфункции желчного пузыря.

В целом же на настоящее время проведенные клинические и постмаркетинговые исследования дают основание рассматривать итоприд (Ганатон[®]) как препарат первой линии в лечении двигательных дисфункций желудка разной этиологии, в первую очередь с диабетическим гастропарезом.

Эритромицин, независимо от его антимикробного действия, обладает сильным прокинети́ческим эффектом, особенно при внутривенном введении препарата. Этот эффект связан с двумя точками приложения — воздействием на мотилин-рецепторы холинергических нейронов и гладкой мускулатуры желудка. Это на сегодняшний день самый эффективный *in vitro* прокинети́ческий агент. Назначается эритромицин из расчета 3 мг/кг каждые 8 ч с обязательным очень медленным (45 мин) введением. Пероральное применение эритромицина также сопровождается прокинети́ческим эффектом (Janssens J., Peeters T.L., 1990). Назначается препарат на срок до нескольких недель. К сожалению, более длительное применение эритромицина ограничено явлением тахифилаксии, развивающейся, как правило, после 4 нед перорального применения из-за снижения чувствительности мотилин-рецепторов (Richards R.D., Davenport K., McCallum R. W., 1993). Однако некоторые пациенты продолжают испытывать положительное действие препарата.

Межлекарственное взаимодействие возможно с препаратами, осуществляющими свой метаболизм через систему цитохрома CYP3A4. В России зарегистрирован только как антибиотик и не имеет показаний для терапии ЖКТ.

Цизаприд[®] — стимулятор ацетилхолиновых и 5HT₄-серотониновых рецепторов, оказывающий прокинети́ческое действие на верхние и нижние отделы

ЖКТ, в настоящее время из-за выраженных побочных эффектов (желудочковые аритмии, остановка сердца, внезапная смерть в связи с синдромом удлиненного интервала $Q-T^1$) запрещен к применению в ряде стран, в том числе и России. При этом он продолжает использоваться в некоторых странах Азиатско-Тихоокеанского региона.

Считается, и тому имеются подтверждения, что миопатические типы гастропареза, например у больных детей с явлениями кишечной псевдообструкции на фоне висцеральной миопатии, хуже отвечают на терапию прокинетики (цизаприд⁴) (Human P.E., Di Lorenzo C. et al., 1993). Однако при использовании цизаприда⁴ и эритромицина у больных склеродермией был отмечен положительный эффект в купировании клинических проявлений и улучшении желудочной эвакуации (Fiorelli S., Distrutti E. et al., 1994). Вместе с тем при нейропатических вариантах псевдообструкции и при идиопатическом гастропарезе ответ на цизаприд⁴ более отчетливый (Camilleri M., Balm R.K., Zinsmeister A.R., 1994). С другой стороны, ответ на терапию может быть обусловлен и различными вариантами генетического полиморфизма, влияющими на всасывание, биодоступность и метаболизм тех или иных прокинетиков у пациентов с различными вариантами гастропареза (Parkman H.P., Jacobs M.R. et al., 2011; Parkman H.P., Misra A. et al., 2012). Не зарегистрирован в России.

В последнее время в литературе появляются сведения об испытаниях новых лекарственных средств с прокинетическим действием, планируемых для лечения моторных расстройств ЖКТ и гастропареза в частности. Так, новый прокинетик, агонист мотилина, *mitemcinal*, по данным исследований, улучшает показатели желудочной эвакуации и уровень постпрандиальной гликемии у больных диабетом, особенно на ранних стадиях формирования гастростаза, при малоизмененных показателях эвакуаторной активности желудка. Вместе с тем у тучных больных с декомпенсированным диабетом, плохим гликемическим контролем, замедленным желудочным освобождением его эффективность была наименьшей (McCallum R. W., Cynshi O., 2007).

Улучшение эвакуаторной функции желудка и клинических проявлений гастропареза было также отмечено при применении фармакологических доз грелина и агонистов грелиновых рецепторов (Murray C.D., Martin N.M. et al., 2005; Task J., Depoortere I. et al., 2005). Вместе с тем повышенная сократимость мускулатуры проксимального отдела желудка может ухудшить ситуацию с аккомодацией желудка и появлением соответствующих симптомов в постпрандиальном периоде. Ускорение желудочной эвакуации вызывали и новые высокоселективные агонисты 5-HT₄-рецепторов серотонина (прукалоприд и TD-5108) (Bouras E.P., Camilleri M. et al., 2001; De Maeyer J.H. et al., 2008; Camilleri M., Manini M. et al., 2008; Smith J.A., Beattie D.T. et al., 2008). Прукалоприд (резолор⁴) в настоящее время допущен в Европе и России к применению для лечения функциональных запоров у женщин.

Акотиамида⁴, являясь агонистом M₁/M₂-мускариновых рецепторов, увеличивает выделение ацетилхолина, усиливая аккомодацию желудка и купируя симптомы расстройств ее функционирования (например, постпрандиальный

¹ Интервал $Q-T$ — расстояние от начала комплекса QRS до завершения зубца T .

дистресс-синдром при функциональной диспепсии) (Mok L.L., Ajiwe E. et al., 1989).

Кроме синтетических лекарственных препаратов, предлагается также фитопрепарат иберогаст^а, представляющий собой комбинацию из 10 трав, применение которого облегчает диспептические симптомы гастропареза у пациентов с хронической патологией почек (De Schoenmakege G., Vanholder R. et al., 2001).

Блокаторы серотониновых рецепторов — ондансетрон, гранисетрон, трописетрон — блокируют 5-НТ₂-рецепторы в хеморецепторной триггерной зоне и в ЖКТ, а также увеличивают освобождение ацетилхолина в ЖКТ, тем самым стимулируя его моторную активность. Данная группа препаратов используется в лечении больных, получающих химио- и лучевую терапию. Для взрослых суточная доза ондансетрона составляет, как правило, 8–32 мг. Эффективность его существенно повышается при сочетании с дексаметазоном, вводимым внутривенно (Яковенко Э.П. и др., 2005).

Ондансетрон используется главным образом для подавления тошноты и рвоты, возникающих вследствие химиотерапии. Он действует как на периферическую, так и на ЦНС, снижая активность блуждающего нерва, что подавляет рвотный рефлекс, а также блокирует рецепторы триггерной зоны головного мозга, которая запускает этот рефлекс. Ондансетрон не связывается с дофаминовыми рецепторами и слабо влияет на тошноту и рвоту при вестибулярных расстройствах. Гранисетрон обладает выраженной избирательностью, эффективно купирует явления тошноты и рвоты на фоне химиотерапии. Внутрь обычно назначается по 1 таблетке 2 раза в день в течение цитостатической терапии. Первую дозу вводят не ранее чем за 1 ч до начала цитостатической терапии. Максимальная суточная доза не должна превышать 9 мг. Трописетрон также назначается для лечения и профилактики тошноты и рвоты, развивающейся на фоне химиотерапии. Препарат быстро всасывается из ЖКТ. После приема внутрь максимальная концентрация препарата в плазме крови достигается в течение 3 ч. Выводится из организма медленно; продолжительность действия составляет около 24 ч, что позволяет применять препарат один раз в сутки. Наблюдаются различия в скорости метаболизма препарата у разных больных. У лиц с высоким уровнем метаболизма около 8% трописетрона выделяется с мочой в неизменной форме и около 70% — в виде метаболитов (фармакологически малоактивных). У больных с низким уровнем метаболизма более высокий процент препарата выделяется с мочой в неизменном виде. Взрослым назначают в виде шестидневных курсов в суточной дозе 0,005 г (5 мг).

Сравнение эффективности ондансетрона с метоклопрамидом и прометазинном по скорости купирования тошноты у взрослых пациентов, по данным отделений неотложной терапии, выявило значительное клиническое преимущество антагониста 5-НТ₂-рецепторов (Barrett T.W., DiPersio D. M. et al., 2011), выводя данные препараты во вторую линию лечения симптомов тошноты и рвоты при гастропарезе, после применения прокинестиков и антигистаминных средств.

Антагонисты рецепторов нейрокина. Апрепитант — селективный высокоаффинный антагонист рецепторов субстанции Р/нейрокина-1 (NK₁).

Препарат имеет низкую аффинность или не взаимодействует с рецепторами, включая рецепторы глюкокортикоидов, серотониновые (5-НТ₃), дофаминовые, которые являются мишенями существующих в настоящее время лекарственных средств, применяющихся для лечения тошноты и рвоты, связанных с химиотерапией или возникающих в послеоперационном периоде. В доклинических исследованиях на животных показано, что апрепитант предупреждает развитие рвоты, вызванной цитотоксичными химиотерапевтическими препаратами (например, цисплатином) вследствие центрального механизма действия. Исследования на животных и у человека с использованием метода позитронно-эмиссионной томографии показали, что апрепитант проходит через гематоэнцефалический барьер и связывается с мозговыми NK₁-рецепторами. Апрепитант усиливает противорвотную активность антагониста 5-НТ₃-рецепторов — ондансетрона и дексаметазона. Положительный клинический эффект получен при применении апрепитанта при лечении эпизодов тяжелой рвоты на фоне кетоацидоза у больных диабетическим гастропарезом (Chong K., Dhatariya K., 2009).

Из прочих противорвотных средств при выраженных симптомах, снижающих качество жизни больных, даже вне показаний, указанных в инструкции к препарату (off-label), возможно применение производных фенотиазина, антигистаминных препаратов, антагонистов рецепторов допамина, серотонина и др. (см. табл. 5.4).

Нейролептики группы фенотиазина [хлорпромазин (аминазин^а) и др.] обладают сильным противорвотным действием и в этом отношении превосходят все известные до сих пор средства. Производные фенотиазина действуют на центральный антидопаминергический механизм в хеморецепторной области продолговатого мозга (Quigley E. M., Hasler W. L., Parkman H. P., 2001). Эффективными препаратами, близкими по эффекту к хлорпромазину (аминазину^а), является прохлорперазин^в, который назначают внутрь после еды, начиная с 0,0125–0,025 г (12,5–25 мг) в день, и тиэтилперазин (торекан^а). Тиэтилперазин эффективен при рвоте, вызванной возбуждением рвотного центра и рецепторов ЖКТ. Механизм противорвотного действия тиэтилперазина достигается за счет седации рвотного центра и одновременного тормозного влияния на триггерную зону продолговатого мозга. Показаниями к применению являются заболевания ЖКТ, побочные эффекты лучевой и химиотерапии, проведение наркоза, морская болезнь, мигрень, рвота беременных, нарушение мозгового кровообращения (вертебробазилярная недостаточность), болезнь Меньера. Назначают тиэтилперазин внутрь по 1 драже (6,5 мг) 1–3 раза в день или по 1 свече (6,5 мг) 2 раза в день (утром и вечером), в острых случаях применяют внутримышечно по 1–2 мл (6,5–13 мг) в день.

Галоперидол — нейролептик из группы бутирофенонов, являясь антагонистом допамина, угнетает дофаминовые рецепторы триггерной зоны рвотного центра. Для лечения рвоты, например у больных с явлениями гастростаза на фоне химиотерапии, используются небольшие дозы (1 мг внутривенно) галоперидола (Wang T. F., Liu Y. H. et al., 2008).

Дроперидол в небольших дозах (10–20 мг/кг) применяют для профилактики послеоперационной тошноты и рвоты при лапароскопических операциях в абдоминальной хирургии.

Сульпирид наиболее часто применяется для лечения психосоматических заболеваний, проявляющихся нарушениями функции (главным образом моторной) ЖКТ. При функциональной диспепсии, ЯБЖ и ДПК используется выгодное сочетание его психотропных и прокинетических свойств. Центральный механизм действия сульпирида подобен нейрохимической активности других нейролептиков и связан с блокадой нейромедиаторных рецепторов головного мозга и вегетативной нервной системы. Для него характерно избирательное сродство к рецепторам дофамина и отсутствие влияния на рецепторы других нейромедиаторных систем (серотонинергической, холинергической, адренергической и др.). Одновременно сульпирид оказывает прямое влияние на ЖКТ. Он обладает прокинетическим, противорвотным и антиэметическим эффектами, способствует усилению выработки слизи в желудке, улучшает кровоснабжение слизистой желудка и ДПК, ослабляет явление гастроэзофагеального и дуоденогастрального рефлюксов (Zeniba T., Fujii K., Fujii Y. et al., 1968). Сульпирид для коррекции моторных расстройств желудка, симптомов тошноты и рвоты назначается в дозе 100–300 мг/сут, в 1 или 2 приема.

Левосульпирид^р имеет одинаковую с сульпиридом химическую структуру, но различную оптическую изомерию. Сульпирид состоит из рацемической смеси D- (правовращающийся) и L- (левовращающийся) стереоизомеров. Левосульпирид^р представляет собой L-изомер сульпирида и обладает большей психотропной активностью.

Триметобензамид^р назначается по 250 мг внутрь 3 раза в сутки.

Назначая нейролептики, следует иметь в виду, что все они дают побочный эффект в виде выраженного седативного действия. Редкими, но тяжелыми побочными эффектами этих препаратов являются заболевания крови, желтуха и экстрапирамидные нарушения.

Из *антигистаминных средств* выраженным противорвотным действием обладает прометазин (пипольфен^а) — блокатор гистаминовых H₁-рецепторов, обладающий высокой антигистаминной активностью и выраженным блокирующим влиянием на ЦНС. Прометазин вызывает седативный эффект и обладает противорвотным действием. Противорвотное действие прометазина обусловлено его центральным антихолинергическим эффектом, снижением возбудимости вестибулярной системы, подавлением функции лабиринта, а также прямым тормозным эффектом на триггерные хеморецепторные зоны продолговатого мозга. Эффект начинает развиваться через 20 мин после приема и продолжается в течение 6 ч, иногда — до 12 ч. Для профилактики и лечения тошноты и рвоты препарат назначают в дозе 25 мг однократно. При необходимости можно назначать по 25 мг через каждые 4–6 ч. Планируя назначение прометазина, следует иметь в виду его побочные эффекты (выраженный седативный эффект). Обсуждается также возможное кардиотоксическое действие и повреждение периферических вен (Owczuk R., Twardowski P. et al., 2009; Patanwala A. E., Amini R. et al., 2010).

Среди прочих антигистаминных средств обладают антиэметическим действием дименгидрилат, меклизин^р и циклизин^р, дименгидрилат-8-хлортеофиллинат β-диметиламино-этилового эфира бензгидрола [дифен-

гидрамина (димедрола^а)]. Применяют для предупреждения и купирования проявлений морской и воздушной болезни, при тошноте и рвоте различного происхождения, при болезни Меньера и др. Назначают внутрь (перед едой) в зависимости от состояния больного по 0,05–0,1 г (1–2 таблетки) 4–6 раз в сутки. Меклизин^в назначается в дозах 25–50 мг 3 раза в день, а циклизин^в 50 мг, и при необходимости прием повторяют через 4–6 ч (максимальная доза 200 мг/сут).

Из *группы антихолинергических* средств [атропин, метоциния йодид (метацин^а), скополамин^в] для купирования тошноты, вызываемой вестибулярными расстройствами, чаще всего применяется скополамин^в. В целом действие данной группы препаратов основано на том, что в хеморецепторной триггерной зоне и рвотном центре обнаружены различные виды холинергических (мускариновых) рецепторов, являющихся мишенью для холинолитиков, являющихся средствами для профилактики тошноты и рвоты. Скополамин^в применяют также в качестве успокаивающего средства, для лечения паркинсонизма, в хирургической практике вместе с анальгетиками (морфин, промедол) — для подготовки к наркозу, как противорвотное и успокаивающее средство.

Вместе с тем данные препараты при моторных нарушениях желудка и тошноте, связанных с явлениями гастропареза, малоэффективны, если не противопоказаны, при этом обладая таким побочным эффектом, как выраженная сухость во рту.

Среди прочих средств для лечения тошноты и рвоты указан положительный эффект от применения синтетического каннабиноида дронабинола. При этом сообщается о возможном наличии синдрома отмены при использовании данного лечебного средства (Allen J. H., de Moore G. M. et al., 2004).

Другим важным направлением симптоматической и патогенетической терапии гастропареза является борьба с болевым синдромом. Многие исследования эффективности различных препаратов для лечения гастропареза (большинство их представлено выше) показывают, что прокинетики наиболее эффективно борются с болью. Среди данных лекарственных средств наиболее эффективными препаратами являются левосульпирид^в, цизаприд^в и домперидон (Braden V., Enghofer M. et al., 2002). При этом их антиангинальный эффект, что совершенно очевидно, напрямую коррелировал с усилением моторики как проксимального, так и дистального отделов желудка, с уменьшением дистензии и соответственно со снижением выраженности и других диспептических явлений, характерных для гастропареза (Braden V., Enghofer M. et al., 2002; Soykan I., Sarosiek I., McCallum R. W., 1997).

Положительным эффектом на выраженность хронического болевого синдрома обладают антидепрессанты всех классов и такие модуляторы нейропатической боли, как габапентин и прегабалин, но их эффективность при гастропарезе не изучена. Противоречивы и данные исследований по эффективности антиангинального эффекта электростимуляции моторной активности желудка (Abell T., McCallum R. et al., 2003; Lin Z., Forster J. et al., 2004; Brody F., Vaziri K. et al., 2008).

В целом же, как совершенно справедливо указывается в статье Camilleri M., Grover M., Farrugata G. и соавт., 2012, воздействие любого, самого современ-

ного антиангинального средства, имеющего точечный патогенетический механизм действия, при таком мультипатогенетичном процессе, как гастропарез, заранее обречена на недостаточный эффект. Это объясняет лидерство во влиянии на боль у данной категории больных прокинетики, а с другой стороны, указывает на необходимость комплексного подхода к лечению гастропареза и купированию его симптомов, в том числе и боли. Так, в настоящее время предлагается несколько мишеней для терапевтического воздействия на механизм боли (Task J., Lee K.J., 2005; Saad R.J., Chey W.D., 2006):

- коррекция дисмоторики;
- противовоспалительное действие;
- селективное воздействие на периферийный рецепторный и нейромодуляционный аппарат;
- воздействие на центральные звенья восприятия боли;
- коррекция психотических состояний (повышенного уровня настороженности, гипербдительности и других связанных состояний, запускающих соматические нервные реакции);
- комплексность лечения, учитывающая все вышеупомянутые пункты.

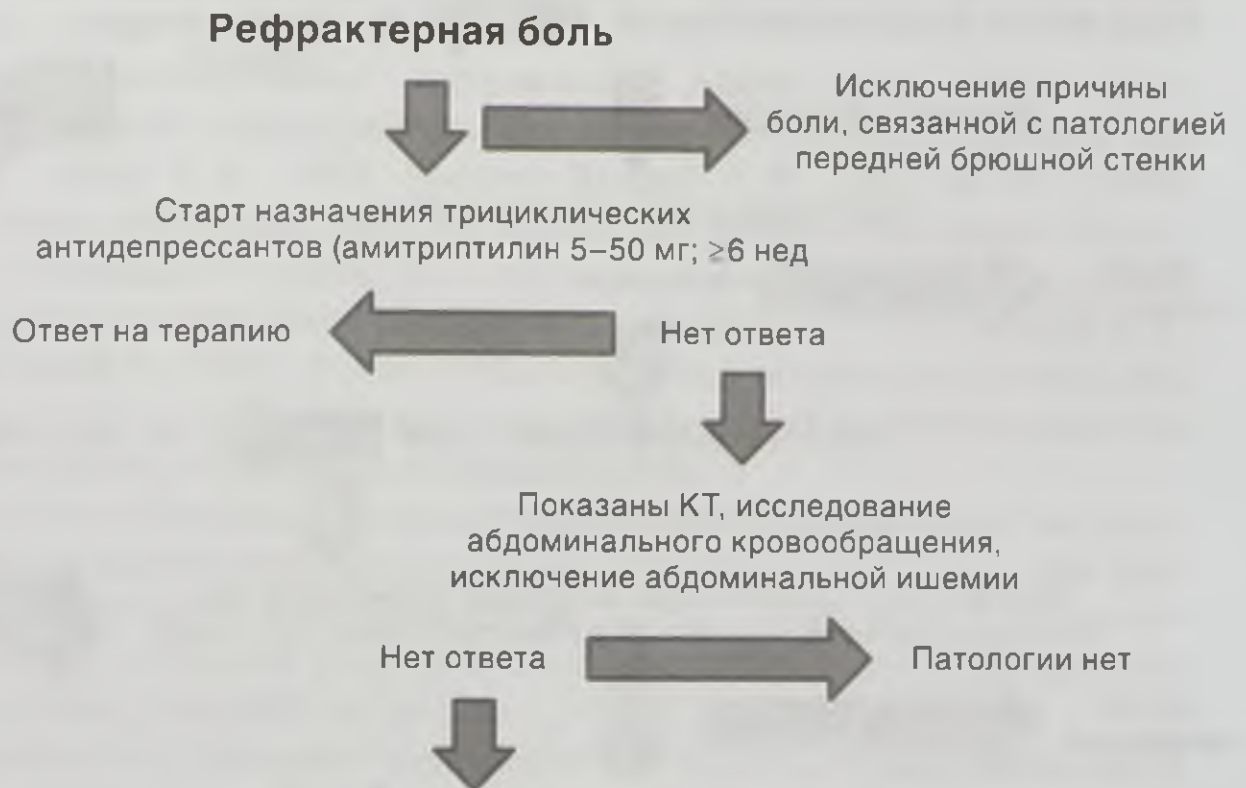
Среди препаратов, влияющих на большинство перечисленных звеньев патогенеза боли, наиболее часто применяются: амитриптилин, дезипрамин[®], венлафаксин, дулоксетин и миртазапин. Кроме того, трициклические антидепрессанты в низких дозах не только положительно влияют на выраженность абдоминальной боли, но и купируют такие важные симптомы гастропареза, как тошнота и рвота, у пациентов с диабетическим и идиопатическим гастропарезом (Prakash C., Lustman P.J. et al., 1998; Sawhney M.S., Prakash C. et al., 2007). Вместе с тем следует учитывать, что у амитриптилина имеется нежелательный для больных с гастропарезом побочный антихолинергический эффект, менее выраженный у другого представителя трициклических антидепрессантов — нортриптилина. В литературе также имеется исследование, свидетельствующее о положительном эффекте миртазапина на клинические проявления у больных гастропарезом (Kim S.W., Shin I.S. et al., 2006).

Чаще всего данные средства назначаются по особым алгоритмам при хронической боли, не поддающейся купированию традиционными средствами. Примером может служить алгоритм купирования рефрактерной боли, предлагаемый для пациентов с функциональной патологией ЖКТ (функциональная диспепсия) (рис. 5.1).

Вместе с тем следует иметь в виду, что в изучении эффективности антидепрессантов при гастропарезе много неясного и отсутствует доказательная база. Кроме того, например, при сахарном диабете улучшение самочувствия может быть опосредованным, через снятие синдрома депрессии и налаживание адекватного контроля со стороны больного за гликемическим профилем (Lustman P.J. et al., 1997; 2000).

Определенное место в терапии рефрактерной боли занимают агонисты опиоидных рецепторов — трамадол (Maurer A.H., Krevsky B. et al., 1996), и особенно новый агонист каппа-рецепторов препарат азимадолин (Camilleri M., 2008).

Говоря о рефрактерности к применяемым видам терапии и возможных путях борьбы с данным явлением, в частности рефрактерной тошнотой, также предлагается соответствующий алгоритм, учитывающий выраженный положительный эффект от антидепрессантов (рис. 5.2) (Prakash S., Lustman P.J. et al., 1998; Wang L., 2004; Tack J., 2010).



Старт: венлафаксин — антидепрессант из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСиН). 75–100 мг. Синонимы: велафакс, велаксин, эфевелон..., или дулоксетин 65 мг ≥6 нед. Миртазапин (ремерон): внутрь, перед сном, в дозе 15–45 мг/сут в зависимости от степени наблюдаемых терапевтических и побочных эффектов. Коррекция дозы возможна после 1–2 нед наблюдения. Общая длительность лечения — до 6 мес.

Рис. 5.1. Алгоритм ведения пациента с рефрактерным синдромом абдоминальной боли при функциональной диспепсии (Tack J., 2010)

Из нетрадиционных методов лечения гастропареза и его симптомов следует упомянуть методы иглорефлексотерапии и биофидбэк-терапии, обнаруживающие при их применении, особенно при выраженной функциональной составляющей, определенный положительный эффект¹ (Takahashi T., 2006; Chiarioni G., Whitehead W.E., 2008). Так, ранее сообщалось о выраженном эффекте (94%) на симптом тошноты и рвоты при использовании иглорефлексотерапии (Wang L., 2004). В последних работах, включая одиарное рандомизированное исследование больных диабетическим гастростазом (диабет II типа), показан положительный эффект акупунктуры не только на клинические проявления болезни, но и на скорость эвакуации консистентной пищи, увеличивая последнюю (Wang C.P., Kao C.H. et al., 2008).

Из перспективных в будущем методов антиангинальной терапии указывается использование кетамина, спинномозговой стимуляции и повторных транскраниальных магнитных стимуляций (Liberski S.M., Koch K.L. et al., 1990).

¹ Условная рекомендация, низкий уровень доказательности.

Говоря в целом о лечении гастропареза, следует перечислить и прочие немедикаментозные его варианты.

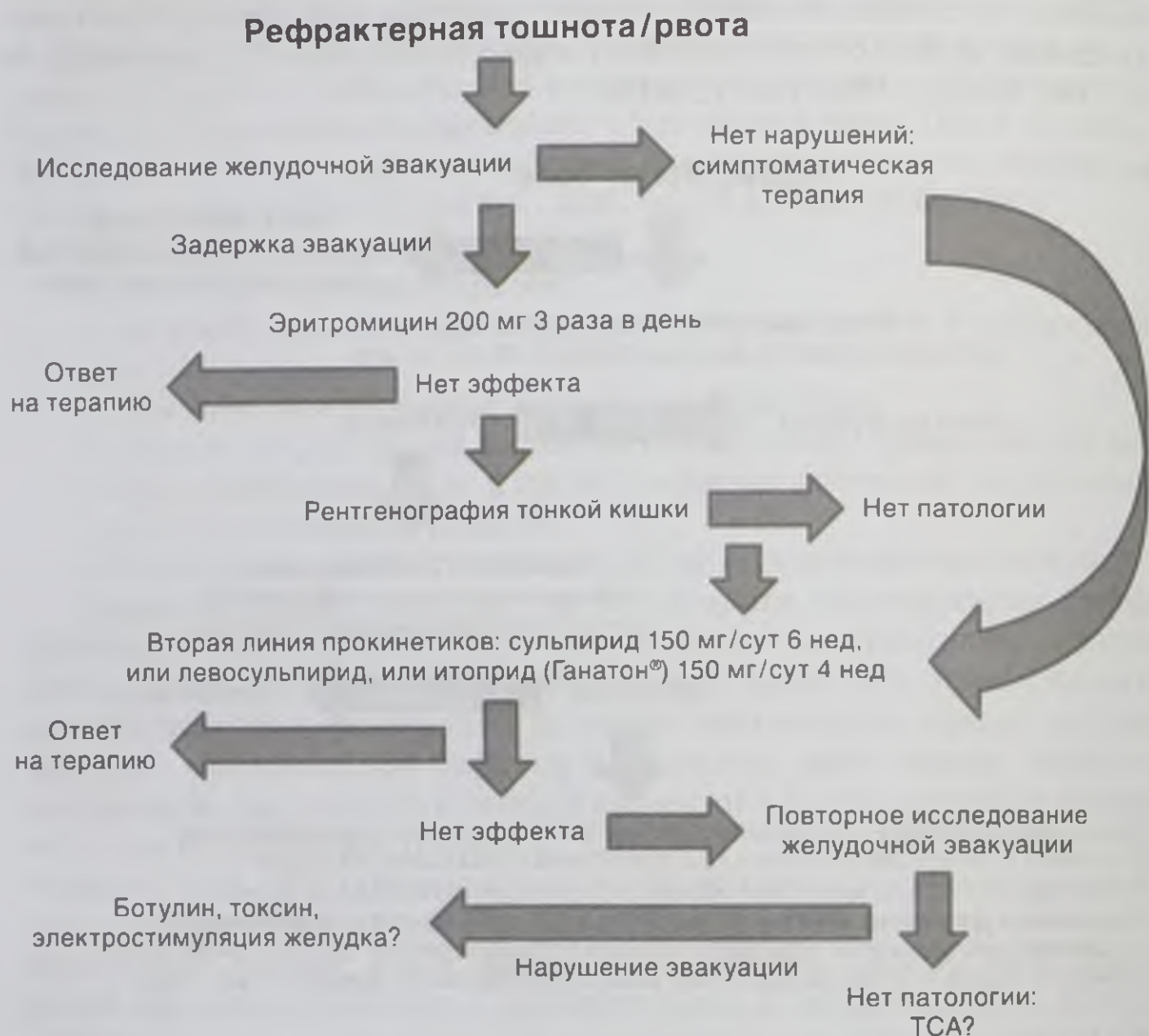


Рис. 5.2. Алгоритм ведения пациента с рефрактерной тошнотой/рвотой (Task J., 2010). TCA — трициклические антидепрессанты

Прежде всего это эндохирургические методы лечения, главным образом декомпрессивная гастростомия и еюностомия, а также имплантация электростимулятора моторики желудка.

Наложение гастро- и еюностомы при моторных нарушениях верхних отделов ЖКТ снижает частоту госпитализаций пациентов с декомпенсацией моторных расстройств в течение года после хирургического вмешательства (Colemont L.J., Camilleri M., 1989; Pitt H.A., Mann L.L. et al., 1985; Murr M.M., Sarr M.G. et al., 1995). Вместе с тем, анализируя доказательную базу эффекта от хирургических вмешательств при гастропарезе, независимо от анализируемого показателя, будь то клинический эффект в целом или только у пациентов с постхирургическим гастропарезом либо гастропарезом у пациентов, рефрактерных к медикаментозному лечению, а также то, что сами вмешательства, особенно парциальная гастрэктомия и пилоропластика, должны выполняться у строго отобранных пациентов с гастропарезом, рекомендации находятся на уровне *условных с низким уровнем доказательности*. Однако отме-

чено, что некоторый положительный клинический эффект от гастростомий, еюностомий, гастроеюностомий и пилоропластики у пациентов наблюдается, кроме того, снижается потребность в медикаментозной терапии (прокинетики) (Kim C.H., Nelson D.K., 1998; Hibbard M.L., Dunst C.M., Swanstr L.L., 2011). Вместе с тем при диабетическом гастропарезе результативность пилоропластики подвергается сомнению и требует дальнейших исследований (Hibbard M.L., Dunst C.M., Swanstr L.L., 2011).

Полная или субтотальная гастрэктомия чаще всего производится при гастропарезе, развившемся после хирургического лечения ЯБ (Karlstrom L., Kelly K.A., 1989; Forstner-Barthell A.W., Murr M.M., 1999). В данном случае оперативное вмешательство, как правило, приводит к положительным клиническим результатам, значительно повышая качество жизни пациентов, продлевая им жизнь (Ejskjaer N.T., Bradley J.L., 1999; Watkins P.J., Vuxton-Thomas M.S., 2003). Вместе с тем при обсуждении показаний к операции должна быть учтена возможность ухудшения трофологического статуса после проведения оперативного вмешательства.

Проведение полной или субтотальной гастрэктомии у пациентов с гастропарезом нехирургического происхождения положительным эффектом, как правило, не сопровождается. Пилоропластика, часто совмещаемая с еюноанастомозированием, наоборот, в большинстве случаев приводит к уменьшению признаков гастропареза (Hibbard M.L. et al., 2011).

Субтотальная гастрэктомия с наложением Y-образного анастомоза по Ру обычно выполняется для облегчения эвакуации после развития постхирургического гастропареза (Karlstrom L., Kelly K.A., 1989).

Обычно при хирургическом лечении гастропареза одновременно забирается биопсийный материал стенки желудка для морфологической диагностики возможных причин гастропареза (Abell T.L., Familoni B. et al., 2009; Grover M., Farrugia G. et al., 2011; Fausone-Pellegrini M.S., Grover M. et al., 2011; Grover M., Bernard C.E. et al., 2012).

Имплантация электростимулятора моторной активности желудка, генерирующего медленные волны с частотой, превышающей (до 12 циклов в минуту) собственную частоту водителей ритма желудка¹, была предложена после положительного эффекта, полученного в эксперименте на животных Familoni и др. (Familoni B.O., Abell T.L. et al., 1997). В настоящее время эффективность электростимулятора моторики желудка подтверждена в ряде наблюдений, в том числе двойных слепых исследованиях у пациентов с диабетическим и идиопатическим гастропарезом (Abell T.L. et al., 2002; 2003; 2001), одобрена Федеральной службой США, контролирующей производство, хранение и реализацию пищевых продуктов, лекарственных препаратов и косметических средств, в апреле 2000 г. (Humanitarian device exemption for Enterra device. Federal Registry 2000) и применяется (только в США за последние 9 лет осуществлена установка более 3500 устройств) для лечения больных диабетическим, идиопатическим и постхирургическим гастропарезом, вызывая купирование и снижение выраженности симптомов заболевания, а также

¹ Нормальная частота медленной волны желудка человека 3 цикла в минуту и более короткая продолжительность пульсаций (300 микросекунд)

уменьшение потребности дополнительной нутритивной поддержки (Soffer E., Abell T. et al., 2009; Lin Z., Sarosiek I. et al., 2006; Maranki J.L., Lytes V., 2008; O'Grady G., Egbuji J.U. et al., 2009). У больных диабетическим гастропарезом электростимулятор моторики желудка позволяет повысить качество жизни, снизить уровень гликемии, улучшить пищевой статус, снизить зависимость от вида питания¹. Однако не все имеющиеся исследования приходят к однозначным результатам (McCallum R., Brody F.J. et al., 2009), а положительный результат достигается главным образом у больных с диабетическим гастропарезом, что подтверждается и одним из последних метаанализов (Chu H., Lin Z. et al., 2012).

Механизм положительного эффекта электростимулятора моторики желудка на настоящее время неясен, так как показатели желудочной эвакуации в большинстве случаев не меняются. Следует учитывать и возможность осложнений от применения данного метода (механическая непроходимость, инфекция, болевой синдром, прободение стенки желудка), зарегистрированных на уровне 5–10% за 5–10 лет и повлекших необходимость удаления прибора.

Пути совершенствования данной методики исследователи видят в использовании нормальных частотных показателей, двух- или многоэлектродной схемы расположения в середине тела желудка, способной эффективно корригировать дисритмию желудка, а также возможности эндоскопической установки прибора. Последние исследования под контролем Федеральной службы США, контролирующей производство, хранение и реализацию пищевых продуктов, лекарственных препаратов и косметических средств (Abell T.L., Runnels M. et al., 2006), показали эффективность данных установок и сохранение эффекта даже при выключенном приборе. Эффективность подтверждена эндоэлектрогастрографией (Ayinala S., Batista O. et al., 2005).

К гастрэктомии обычно прибегают в тяжелых случаях нарушений желудочной эвакуации с явлениями упорных тошноты, рвоты и абдоминальной боли, не корригируемых терапевтическими и иными средствами.

Некоторый эффект, правда, намного меньший, чем ожидалось в начале исследований, на выраженность явлений гастропареза (Miller L.S., Szych G.A. et al., 2002; Lacy B.E., Zayat E.N. et al., 2002) оказывают интрапилорические инъекции ботулотоксина. На это указывают результаты последних рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований у больных диабетическим и идиопатическим гастропарезом, показавших некоторое улучшение желудочной эвакуации, но не достоверное в сравнении с плацебо (Arts J., Holvoet L. et al., 2007; Friedenberг F.K., Palit A. et al., 2008). Сам метод лечения основан на том, что манометрические исследования пациентов с диабетическим гастропарезом обнаруживают длительные периоды увеличенного тонуса привратника и фазных сокращений (т.е. наличия «пилороспазма»). Ботулотоксин вызывает ингибирование нейромускульной передачи. В настоящее время, основываясь на анализе нескольких систематических ревью, данный метод не рекомендуется для лечения (Parkman H.P. et al., 2004; Bai Y., Xu M.J. et al., 2010) и требует дальнейших исследований у пациентов с подтвержденным пилороспазмом (Camilleri M., Parkman H.P. et al., 2013).

¹ Уровень условной рекомендации, умеренный уровень доказательности.

Перспективным считается лечение гастропареза с помощью трансплантации невральных стволовых клеток, включая энтеральные нервные структуры и ICCs (van Vlem B., Schoonjans R. et al., 2000; Ordog T., Takayama I. et al., 2000; Ordog T., 2008; Chandrasekharan B., Srinivasan S., 2007; Pasricha P.J., Pehlivanov N.D., 2008).

Интерстициальные клетки Кахаля обладают значительной регенераторной способностью и могут быть потенциально восстановлены фармакологической регуляцией активности клеток — предшественников генеративной зоны, что недавно подтверждено в эксперименте на крысах (Lorincz A., Redelman D. et al., 2008).

Напротив, регенерация брюшных нейронов заметно ограничена и, таким образом, вероятно, требует внешних трансплантантов внешних — нервных стволовых клеток, полученных из эмбриональной нервной ткани или подобных кишечных структур (Kruger G.M., Mosher J.T. et al., 2002; Micci M.A., Kahrig K.M. et al., 2005; Takaki M., Nakayama S. et al., 2006).

В эксперименте показано, что нервные стволовые клетки, приживаясь в мышечном слое пилорического канала у подопытных мышей через систему nNOS и другие независимые пути, улучшают желудочное освобождение, вызывая релаксацию мускулатуры привратника.

5.1.6.1. Обобщенный алгоритм диагностических и лечебных мероприятий у больных гастропарезом

Несмотря на большое количество этиологических форм гастропареза, ведение больных, диагностический поиск и основное, базисное лечение обычно проводится по универсальному плану и включает следующие этапы (шаги) (см. рис. 5.3 на с. 424).

Безусловно, что специфические диагностические и лечебные мероприятия должны базироваться на индивидуальных особенностях течения болезни (степени декомпенсации эвакуаторной способности и трофологической недостаточности).

5.2. УСКОРЕННАЯ ЭВАКУАТОРНАЯ ФУНКЦИЯ ЖЕЛУДКА

5.2.1. Постхирургический демпинг-синдром и другие причины ускоренной эвакуации желудочного содержимого

Ускоренная эвакуация содержимого из желудка и его последствия связаны прежде всего с таким явлением, как *демпинг-синдром* (от англ. dumping — сбрасывание). Клинические признаки демпинг-синдрома включают возникающие приступообразно во время приема пищи или сразу после него (через 15–20 мин) (Ralphs D.N., Thomson J.P. et al., 1978) такие симптомы, как чувство жара, потоотделение, слабость, головокружение, шум в ушах, ухудшение зрения, вазомоторный ринит, дрожание конечностей, тахикардия и одышка. Как правило, после приступа через некоторое время у больного наблюдается диарея.

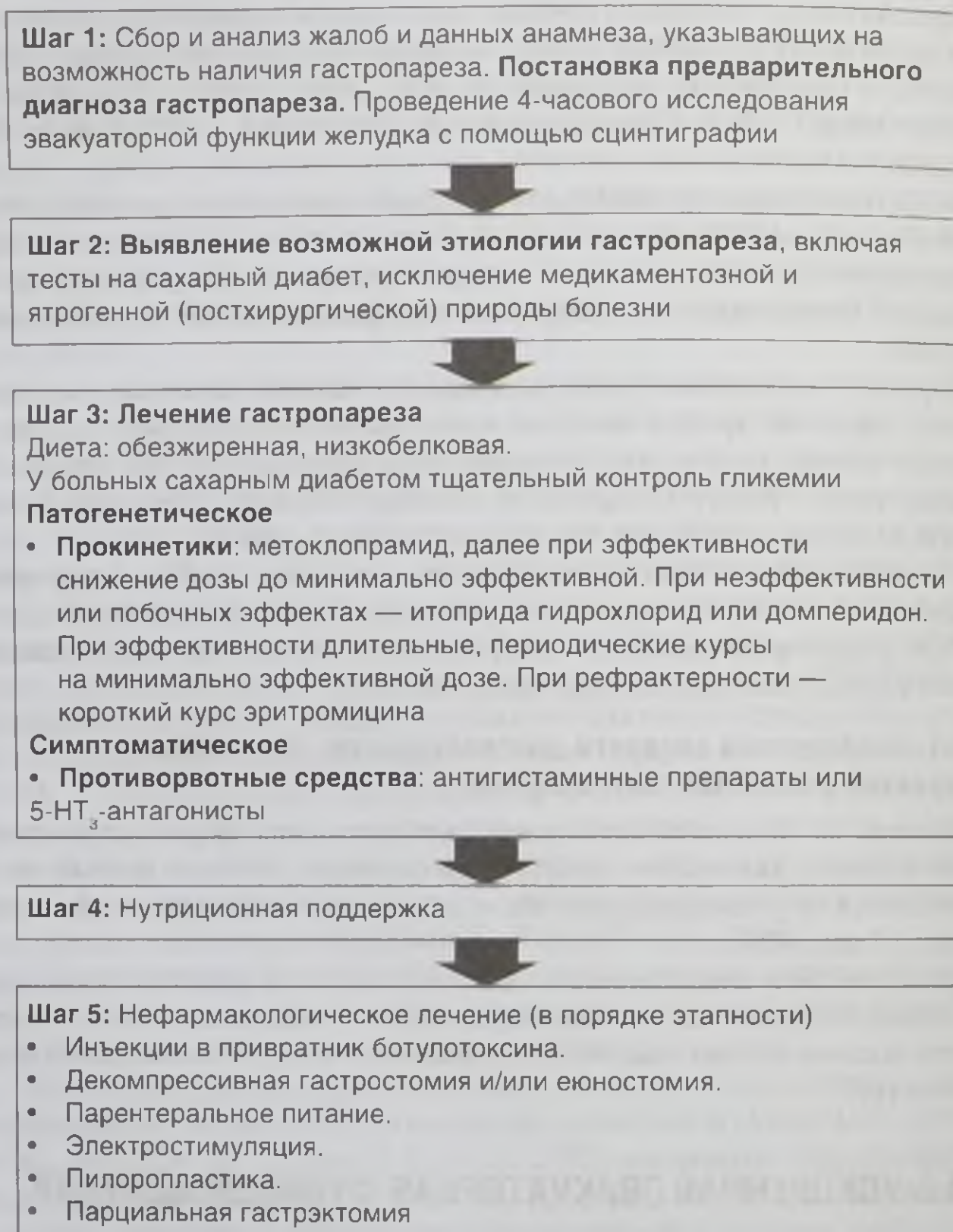


Рис. 5.3. Пошаговый алгоритм диагностики и лечения гастропареза (по Camilleri M., Parkman H.P. et al. с изменениями и дополнениями)

Наиболее часто приступы возникают в ответ на прием жидкой пищи, богатой углеводами, молока. Вне приступов у пациентов нередко сохраняются слабость, апатия, снижение памяти, трудоспособности. Данные явления, как правило, являются последствиями перенесенного хирургического вмешательства на желудке — около 20% от всех гастрэктомий (антрэктомий, стволовой ваготомии с процедурой дренажа, пилоропластикой).

Патофизиология постхирургических явлений демпинга следующая: (1) нарушение рецептивной релаксации и аккомодации проксимальным отделом желудка после ваготомии; (2) уменьшение объема желудка после гастрэкто-

мии; (3) эвакуация содержимого желудка в обход привратника по анастомозу или удаление привратника; (4) потеря дуоденальной обратной связи при наложении гастроюнального анастомоза (Eagon J.C., Miedema V.W., Kelly K.A., 1992; Lamers C.V., Bijlstra A.M., Harris A.G., 1993).

Патогенез демпинг-синдрома связан с быстрым (в первые 30 мин после приема пищи) переходом недостаточно переваренной, концентрированной, гипертоничной, преимущественно углеводной пищи из желудка в кишечник. Неадекватное химическое, физическое и осмотическое раздражение слизистой тонкой кишки химусом приводит к резкому увеличению кровотока в кишке. Последнее сопровождается значительным перераспределением крови: уменьшается кровоснабжение мозга, нижних конечностей, увеличивается кровоток в печени. Возникает гиповолемия, что обуславливает возбуждение симпатoadреналовой системы и поступление в кровь катехоламинов. В ряде случаев возможно возбуждение парасимпатической нервной системы, что сопровождается поступлением в кровоток ацетилхолина, серотонина, кининов. В изменениях моторики тонкой кишки при демпинг-синдроме важную роль играют гормоны тонкой кишки. На высоте демпинг-реакции происходит дегрануляция эндокринных клеток тонкой кишки и освобождение гормонов мотилина, нейротензина и энтероглюкагона. Немаловажное значение имеет и развивающаяся гипогликемия в ответ на избыточный выброс инсулина после массивного поступления в кишку углеводов (Hasler W.L., Soudah H.C., Owyang C., 1996).

По течению различают 3 степени тяжести демпинг-синдрома (легкая, средняя, тяжелая). **Легкая степень** — приступы 1–2 раза в месяц после нарушения диеты. Длятся 20–30 мин. купируются самостоятельно. Иногда наблюдается диарея. **Средняя степень тяжести** — приступы 3–4 раза в неделю длительностью от 1 до 1,5 ч; тахикардия, повышенное системное АД, снижение диастолического давления, изменения минутного объема крови, диарея, нарушен жировой, белковый, углеводный обмены, снижение работоспособности, агрессивность, депрессия, нарушение сна, канцерофобия. Нарушен обмен электролитов, снижение индекса массы тела, анемия. **Тяжелая степень** — выраженная слабость, приступы 2,5–3 часа после любого приема пищи. Могут наблюдаться эпизоды потери сознания, коллаптоидные состояния, прогрессируют нарушения обмена веществ и трофологическая недостаточность.

Алгоритм диагностики демпинг-синдрома следующий.

- Анализ жалоб больного, акцент на наличие приступов после приема углеводной или молочной пищи.
- Анализ анамнеза — указание на хирургическое вмешательство на желудке.
- Проведение тестов на демпинг-синдром: демпинг-проба — измерение АД и частоты сердечных сокращений до и после приема пищи.
- Оценка данных эндоскопии — большой диаметр гастроэнтероанастомоза и его округлая форма.
- Сцинтиграфическое исследование скорости опорожнения желудка от жидкости и желудочно-кишечного транзита, в том числе и ороецекального транзита.

- Наличие нарушения обмена электролитов.
- Наличие анемии.
- Наличие резкого снижения центрального венозного давления.
- Анализ данных рентгенологического исследования желудка с бариевым контрастом — усиленная (широкой струей за 5–15 мин) эвакуация бария через анастомоз, расширение отводящей петли и быстрое продвижение контрастного вещества в дистальные отделы тонкой кишки.

Лечение больных с 1–2 степенью — консервативное, при 3 степени необходимо оперативное лечение (гастроэюнодуоденостомия).

Консервативная терапия включает следующее.

- Диетотерапия: прием пищи 6 раз в сутки малыми порциями (дробное питание). Раздельное употребление жидкой и твердой пищи, уменьшить употребление жидкости (Eagon J.C., Miedema V.W., Kelly K.A., 1992), особенно одновременно с приемом пищи принимать жидкую пищу лежа или ложиться после еды. Принимать вязкие жидкости (содержащие пектин). Сначала — второе блюдо, через 30 мин — первое. Пища должна быть негорячая (чтобы не ускорять эвакуацию). Рекомендуется за 30 мин до приема пищи выпить стакан томатного сока, чтобы возбудить гидрокинетическую фазу секреции (панкреатический сок). Увеличить количество жиров и белка в рационе. Снизить количество углеводов, особенно простых, рафинированных. Сахар заменить сорбитом. После еды лежать в постели около 30 мин.
- Общеукрепляющая терапия:
 - глюкоза с инсулином;
 - витамин В₁ 6% — 1,0; В₁₂ по 2000 г/сут;
 - витамин В₆ 5% — 1,0;
 - никотиновая кислота 1% — 1,0;
 - переливание плазмы, альбуминов, протеина, альбумина, эритроцитной массы.
- Заместительная терапия: ферменты — гемицеллюлаза + желчи компоненты + панкреатин (фестал*), панкреатин (панзинорм форте 20 000*, креон*). Дозы подбираются в зависимости от выраженности мальдигестии. Обычно панкреатин (креон*) 10 000 назначается по 1–2 таблетки 3–4 раза в сутки, гемицеллюлаза + желчи компоненты + панкреатин (фестал*) также по 1–2 таблетки 3–4 раза в сутки, длительно. Препарат гемицеллюлаза + желчи компоненты + панкреатин (фестал*) особенно показан у пациентов с избыточным бактериальным ростом в тонкой кишке и билиарной недостаточностью. Панкреатин (креон*) является препаратом выбора для проведения ферментной заместительной терапии при экзокринной недостаточности поджелудочной железы, как первичной (хронический панкреатит), так и вторичной после гастрэктомии.
- Седативная терапия: анксиолитики и антидепрессанты.
- Замедление моторики 12-перстной кишки: за 30 мин до приема пищи — 0,5 мл 01% раствора атропина подкожно (редкое применение из-за побочных эффектов). Лоперамид, тримебутин (тримедат*), антагонисты 5-НТ₃-серотониновых рецепторов (ондансетрон и др.), смектит диоктаэдрический (смекта*), олеиновая кислота^ω. Олеиновая кислота^ω, принятая

перед едой, может замедлить желудочно-кишечный транзит и уменьшить диарею, через активизацию вызванного приемом пищи ингибирующего моторику желудка илеального обратного рефлекса (Lin H.C., Van Citters G.W. et al., 2001).

- Октреотид. Применение октреотида, пролонгированного по эффекту синтетического аналога SS, предупреждает развитие симптомов как раннего, так и позднего демпинг-синдрома или приводит к исчезновению уже имеющихся симптомов, применяют подкожно за 20 мин до еды (Lamers C.B., Bijlstra A.M. et al., 1993; Hasler W.L., Soudah H.C., Owyang C., 1996). Октреотид, введенный подкожно в дозе 50 мкг за 30 мин до еды, уменьшает клинические признаки демпинг-синдрома (диарею, головокружение, дрожание рук, ортостатическую гипотонию, тахигастрию) и метаболические изменения (гипогликемия) (Hasler W.L., Soudah H.C., Owyang C., 1996). Доза препарата может быть увеличена до 100 мкг 3 раза в день. Побочные эффекты от применения октреотида включают боль в месте инъекции, ятрогенный диабет, синдром мальабсорбции с усилением диареи и холелитиаз. Положительный эффект от длительных курсов октреотида при демпинг-синдроме подтвержден в двух исследованиях (Penning C., Vecht J. et al., 2005; Didden P., Penning C., Masclee A.A., 2006).
- В случае кахексии — глюкокортикоиды, анаболики.

5.2.1.1. Хирургическое лечение

Показания к операции: демпинг-синдром тяжелой степени в случае неэффективности лечебного питания и длительного комплексного медикаментозного лечения. Из-за риска возникновения серьезных нарушений эвакуаторной активности желудка, серьезного гастростаза хирургические методы лечения демпинг-синдрома применяются только тогда, когда другие меры потерпели неудачу. Хирургическое реконструктивное вмешательство заключается в преобразовании гастроеюностомии в гастродуоденостомию по типу Бильрот I. Обычно используют методику по Ру, замедляющую эвакуацию, о чем уже было сказано в разделе постхирургического гастропареза (Lin H.C., Van Citters G.W. et al., 2001). Тонкокишечный трансплантат замедляет опорожнение культи желудка, включение ДПК улучшает пищеварение и у ряда больных может уменьшить интенсивность демпинг-реакции (Vogel S.B., Hocking M.P., Woodward E.R., 1988). Вместе с тем результаты реконструктивных вмешательств неоднозначные и подчас неутешительные (Lamers C.B., Bijlstra A.M., Harris A.G., 1993).

5.2.2. Другие причины ускоренной желудочной эвакуации

Быстрая желудочная эвакуация от консистентной пищи описана у части пациентов с беспричинными симптомами тошноты, рвоты, вздутия и переполнения живота (Lin H.C., Van Citters G.W. et al., 1999) — *идиопатическая ускоренная эвакуация*. Кроме того, ускоренная эвакуация обнаруживалась у 10% пациентов с *функциональной диспепсией* (Delgado-Aros S., Camilleri M. et al., 2004), а также при *сахарном диабете II типа*, особенно на ранних

стадиях заболевания (Schwartz J.G., Green G.M. et al., 1996). При этом явления ускоренной эвакуации при сахарном диабете первого типа встречаются значительно реже (Frank J.W., Saslow S.B. et al., 1995; Schwartz J.G., Green G.M. et al., 1996). Характерно, что у многих больных с ускоренной эвакуацией клинические признаки неотличимы от таковых при гастропарезе. Ускоренная эвакуация пищи из желудка в малообъемную луковицу ДПК может явиться причиной появления вышеуказанных симптомов, имеющих общий механизм — дилатацию полого органа брюшной полости. Ускоренная эвакуация пищи из желудка недавно была обнаружена как сопутствующее явление у взрослых пациентов с синдромом циклической рвоты (Fajardo N.R., Locke G.R., Talley N.J., 2005; Lawal A., Barboi A. et al., 2007).

В одном из последних исследований у пациентов с *автономной дисфункцией* чаще регистрировалась быстрая эвакуация содержимого желудка, чем замедленная (Ralphs D.N., Thomson J.P. et al., 1978). Причину ускоренной эвакуации видят в характере пищи. Так, быстрее покидает тело желудка жидкая высокоуглеводистая пища. Ситуация может быть связана с нарушением аккомодации желудка, ассоциированной в свою очередь с нарушением вагальной иннервации, *невропатией* с редукцией активности вагусного ингибиторного медиатора — оксида азота (Ordog T., Takayama I. et al., 2000).

Ускоренная желудочная эвакуация может привести к увеличенному всасыванию глюкозы, постпрандиальной гипергликемии, частично из-за несоответствия между абсорбированной пищей и высвобождением инсулина. Постпрандиальную гипергликемию может усиливать и повышенный выход глюкозы из печеночного депо (Frank J.W., Saslow S.B. et al., 1995). Контроль за уровнем постпрандиальной гипергликемии у больных сахарным диабетом второго типа, в том числе за счет диеты и использования пищевых волокон, может способствовать замедлению желудочной эвакуации (Ray T.K., Mansell K.M. et al., 1983; Phillips W.T., Schwartz J.G., 1996; Chandafia M., Garg A. et al., 2000).

Коррекцию явлений ускоренной эвакуации у больных сахарным диабетом второго типа могут оказать противодиабетические средства, не только увеличивающие толерантность к глюкозе, но и замедляющие желудочное освобождение, такие как амилин, его аналог прамлинтид[®] и глюкагоно-подобный пептид 1 (Phillips W.T., Schwartz J.G., 1996). Здесь их побочный эффект оказывается как нельзя востребованным.

Причиной ускоренной эвакуаторной функции желудка, главным образом от жирной пищи, может быть *экзокринная недостаточность поджелудочной железы* (Long W.B., Weiss J.B., 1974). Мальдигестия и мальабсорбция липидов может привести к неспособности негидролизированных жиров к высвобождению холецистокинина, являющегося по обратной связи тормозящим агентом на желудочную эвакуацию. Заместительная ферментная терапия тормозит быстрое желудочное освобождение (Regan P.T., Malagelada J.R. et al., 1979). Вместе с тем имеются работы, не подтверждающие патологическое действие панкреатической недостаточности на желудочную эвакуацию (Regan P.T., Malagelada J.R. et al., 1979) или даже тормозящие ее (Chowdhury R.S., Forsmark C.E. et al., 2003).

У некоторых пациентов с *дуоденальной язвой* на фоне гиперсекреции СК также может быть зарегистрирована ускоренная эвакуация из желудка (Lam S.K., Isenberg J.I. et al., 1982). При этом ускоренная эвакуация кислого содержимого желудка может вызвать декомпенсацию дуоденального ощелачивания, избыточное закисление ДПК, желудочную метаплазию, заселение пилорическим хеликобактером участков желудочной метаплазии с последующим появлением язвенного дефекта на слизистой оболочке кишки.

Подобный эффект влияния на моторику желудка и кишечника с явлениями язвообразования и диареи избыточного желудочного кислотообразования и увеличенной эвакуации жидкости из желудка в ДПК (гиперсекреция) обсуждается при *синдроме Золлингера—Эллисона*. Вместе с тем эффективная кислотная супрессия ингибиторами протонной помпы, как правило, не нормализует желудочную моторику, что ставит под сомнение гиперсекреторный механизм патогенеза ускоренной эвакуации желудка при данном синдроме (Dubois A., Van Eerdewegh P., Gardner J.D., 1977). Кроме того, введение пентагастрина^р не ускоряет эвакуацию желудка или даже в некоторых случаях тормозит ее (Dubois A., Van Eerdewegh P., Gardner J.D., 1977).

Одной из причин, вызывающих в ряде случаев ускорение желудочной и кишечной эвакуации, является *гиперфункция щитовидной железы* (Groskreutz J.L., Kim C.H., McConahey W. M., 1990; Tobin M.V., Fiskens R.A. et al., 1989). Коррекция гормональной активности купирует данные нарушения, проявляющиеся в основном диарейным синдромом. Вместе с тем имеются работы, где не обнаруживают данного влияния на моторику при гипертироидизме (Jonderko K., Jonderko G. et al., 1997), а в ряде случаев регистрировалось замедление эвакуаторной активности желудка (Barczynski M., Thor P., 2001).

Следующим фактором, ускоряющим желудочную эвакуацию, является *избыточная масса тела*. У пациентов, добившихся снижения массы тела в результате диетических мероприятий, желудочная моторика, как правило, приходит к норме (Tosetti C., Corinaldesi R. et al., 1996).

ЛИТЕРАТУРА

Белоусов А.С., Водолагин В.Д., Жаков В.П. Диагностика, дифференциальная диагностика и лечение болезней органов пищеварения. — М.: Медицина, 2002. — 424 с.

Выскребенцева С.А., Алферов В.В., Ковалева Н.А., Пасечников В.Д. Нарушения моторики желудка при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2005. — Т. 15, № 6. — С. 35–39.

Горбунов В.Н., Столярчук Е.В. Кислотопродуцирующая функция желудка у больных с язвами пилорического канала // Рос. гастроэнтерол. журн. — 1996. — № 1. — С. 18–20.

Джумбаев Х.Д. Диагностика хронической дуоденальной непроходимости при сочетании с язвенной болезнью ДПК // Тер. арх. — 1998. — № 2. — С. 20–23.

Жаков В.П. Функциональное состояние дуоденоеюнального перехода у здоровых и больных язвенной болезнью с локализацией язвы в луковице ДПК: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1993. — 24 с.

Ивашкин В.Т., Трухманов А.С. Холинергическая стимуляция: ее роль в осуществлении двигательной; функции пищевода и клиренса при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Клин. перспект. в гастроэнтерол., гепатол. — 2011. — № 4. — С. 3–8.

Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Трухманов А.С. Эффективность применения ганатона (итоприда гидрохлорида) в лечении больных функциональной диспепсией // Фарматека. — 2009. — № 13. — С. 50–54.

Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., Маев И.В. Физиологические основы моторно-эвакуаторной функции пищеварительного тракта // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2007. — Т. 17, № 5. — С. 4–10.

Лейтес Ю.Г., Галстян Г.Р., Марченко Е.В. Гастроэнтерологические осложнения сахарного диабета // Consilium Medicum. — 2007. — № 2. — С. 25–32.

Лоранская И.Д., Вишневская В.В., Панина Н.А. Эффективность препарата «Ганатон» в терапии дисфункций желчного пузыря по гипомоторному типу // Клин. перспект. в гастроэнтерол., гепатол. — 2009. — № 3. — С. 25–31.

Лощина Ю.Н. Изучение особенностей течения и лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у лиц молодого возраста: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 2009.

Маев И.В., Самсонов А.А., Одинцова А.Н. и др. Перспективы применения нового прокинетики с двойным механизмом действия в терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Фарматека. — 2009. — № 2. — С. 34–39.

Ромашин С.О. Диагностика экстравазальной компрессии чревного ствола методом дуплексного сканирования. // Тезисы докладов конференции «Современные методы ультразвуковой диагностики заболеваний сердца, сосудов, и внутренних органов». — М.: РАМН, Институт хирургии им. А.В. Вишневского, Ассоциация специалистов ультразвуковой диагностики в медицине, 1996. — С. 83–84.

Саблин О.А., Ильчишина Т.А., Трофимова И.В. Диабетический гастропарез: возможности прокинетической терапии // Фарматека. — 2010. — № 5. — С. 35–43.

Саблин О.А., Куликов А.Н., Голубев Д.А. и др. Исследование эвакуации из желудка пищи различного нутритивного состава у больных с кислотозависимыми заболеваниями // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2001. — Т. 11, № 5. — С. 36.

Шептулин А.А. Нарушения двигательной функции желудка и возможности применения нового прокинетики итоприда в их лечении // Consilium Medicum. — 2008. — Т. 9, № 7. — С. 9–13.

Шишкин А.Н., Кирилук Д.В. Диабетическая гастропатия. Проблемы и решения // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. — 2007. — № 1. — С. 54–58.

Яковенко Э.П., Григорьев П.Я., Агафонова Н.А., Яковенко А.В. Рвота и тошнота: патогенез, этиология, диагностика, лечение // Фарматека. — 2005. — № 1.

Ярема И.В., Уртаев Б.М., Ковальчук Л.А. Хирургия ЯБ желудка: Руководство для врачей. — М.: Медицина, 2004.

Abbasi A.A., Douglass R.C., Bissell G.W. et al. Myxedema ileus. A form of intestinal pseudoobstruction // J. Am. Med. Assoc. — 1975. — Vol. 234. — P. 181.

Abell T., Bernstein R., Cutts T. et al. Treatment of gastroparesis: a multidisciplinary clinical review // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2006. — Vol. 18. — P. 263–283.

Abell T., McCallum R., Hocking M. et al. Gastric electrical stimulation for medically refractory gastroparesis // *Gastroenterology.* — 2003. — Vol. 125. — P. 421–428.

Abell T.L., Camilleri M., Donohoe K. et al. Consensus recommendations for gastric emptying scintigraphy. A Joint Report of the Society of Nuclear Medicine and the American Neurogastroenterology and Motility Society // *Am. J. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 103. — P. 753–763.

Abell T.L., Johnson W.D., Kedar A. et al. A double-masked, randomized, placebo-controlled trial of temporary endoscopic mucosal gastric electrical stimulation for gastroparesis // *Gastrointest. Endosc.* — 2011. — Vol. 74. — P. 496–503.

Abell T.L., Familoni B., Voeller G. et al. Electrophysiologic, morphologic, and serologic features of chronic unexplained nausea and vomiting: lessons learned from 121 consecutive patients // *Surgery.* — 2009. — Vol. 145. — P. 476–485.

Abell T.L., Kim C.H., Malagelada J.R. Idiopathic cyclic nausea and vomiting: a disorder of gastrointestinal motility? // *Mayo Clin. Proc.* — 1988. — Vol. 63. — P. 1169.

Abell T.L., Runnels M., Thompson R.W. et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of temporary endoscopic mucosal gastric electrical stimulation in gastroparesis: the EndoStim study // *AGA abstract.* — 2006.

Abell T.L., Van Cutsem E., Abrahamsson H. et al. Gastric electrical stimulation in intractable symptomatic gastroparesis // *Digestion.* — 2002. — Vol. 66. — P. 204–212.

Ahmed A.B., Gilja O.H., Hausken T. et al. Strain measurement during antral contractions by ultrasound strain rate imaging: influence of erythromycin // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2009. — Vol. 21. — P. 170–179.

Allen J.H., de Moore G.M., Heddle R. et al. Cannabinoid hyperemesis: cyclical hyperemesis in association with chronic cannabis abuse // *Gut.* — 2004. — Vol. 53. — P. 1566–1570.

AMS Gastroparesis Task Force, Abell T.L., Bernstein R.K. et al. Treatment of gastroparesis: a multidisciplinary review // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2006. — Vol. 18. — P. 263–283.

Annese V., Caruso N., Accadia L. et al. Gallbladder function and gastric liquid emptying in achalasia // *Dig. Dis. Sci.* — 1991. — Vol. 36. — P. 1116.

Anuras S., Baker C.R.F. Jr, Carter J. et al. Subtotal duodenectomy for massive dilatation of duodenum in patients with type I familial visceral myopathy // *Gastroenterology.* — 1990. — Vol. 98. — P. A323.

Anuras S., Mitros F.A., Soper R.T. et al. Chronic intestinal pseudoobstruction in young children // *Gastroenterology.* — 1986. — Vol. 91. — P. 62.

Anuras S., Mukherjee S.K., Dunn D. et al. A new family with autosomal dominant transmitted visceral neuropathy // *Gastroenterology.* — 1988. — Vol. 94. — P. A10.

Arts J., Holvoet L., Caenepeel P. et al. Clinical trial: a randomized-controlled crossover study of intrapyloric injection of botulinum toxin in gastroparesis // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2007. — Vol. 26. — P. 1251–1258.

Atkinson K., Romano W., Prokopiw I. An unusual cause of gastroparesis demyelinating disease of the medulla // *Dig. Dis. Sci.* — 1998. — Vol. 43. — P. 1430.

Au J., Hawkins T., Venables C. et al. Upper gastrointestinal dysmotility in heart-lung transplant recipients // *J. Thorac. Surg.* — 1993. — Vol. 55. — P. 94.

Ayinala S., Batista O., Goyal A. et al. Temporary gastric electrical stimulation with orally or PEG-placed electrodes in patients with drug refractory gastroparesis // *Gastrointest. Endosc.* — 2005. — Vol. 61. — P. 455–461.

Babu S. Drug Therapy of Gastroesophageal Reflux Disease (GERD): Focus on Itopride Hydrochloride // *Indian Practitioner.* — 2003. — Vol. 56. — P. 827–830.

Bai Y., Xu M.J., Yang X. et al. A systematic review of intrapyloric botulinum toxin injection for gastroparesis // *Digestion.* — 2010. — Vol. 81. — P. 27–34.

Bais J.E., Samsom M., Boudesteijn E.A. et al. Impact of delayed gastric emptying on the outcome of antireflux surgery // *Ann. Surg.* — 2001. — Vol. 234. — P. 139.

Balsiger B.M., Poggio J.L., Mai J. et al. Ten and more years after vertical banded gastroplasty as primary operation for morbid obesity // *J. Gastrointest. Surg.* — 2000. — Vol. 4. — P. 598.

Barczynski M., Thor P. Reversible autonomic dysfunction in hyperthyroid patients affects gastric myoelectrical activity and emptying // *Clin. Auton. Res.* — 2001. — Vol. 11. — P. 243.

Bardhan P.K., Salam M.A., Molla A.M. Gastric emptying of liquid in children suffering from acute rotaviral gastroenteritis // *Gut.* — 1992. — Vol. 33. — P. 26–29.

Barnert J., Dumitrascu D.L., Wienbeck M. Gastroesophageal reflux disease: emptying of the proximal and the distal stomach measured by ultrasonography [Abstract] // *Gastroenterology.* — 2001. — Vol. 120. — P. A460.

Barrett T.W., DiPersio D.M., Jenkins C.A. et al. A randomized, placebo-controlled trial of ondansetron, metoclopramide, and promethazine in adults // *Am. J. Emerg. Med.* — 2011. — Vol. 29. — P. 247–251.

Bateman D.N., Rawlins M.D., Simpson J.M. Extrapyramidal reactions with metoclopramide // *BMJ.* — 1985. — Vol. 291. — P. 930–932.

Benini L., Castellani G., Sembenini C. et al. Gastric emptying of solid meals in achalasic patients after successful pneumatic dilatation of the cardia // *Dig. Dis. Sci.* — 1994. — Vol. 39. — P. 733.

Berg J.K., Shenouda S.K., Heilmann C.R. et al. Effects of exenatide twice daily versus sitagliptin on 24-h glucose, glucoregulatory and hormonal measures: a randomized, double-blind, crossover study // *Diabetes Obes. Metab.* — 2011. — Vol. 13. — P. 982–989.

Berkowitz N., Schulman L.L., McGregor C. et al. Gastroparesis after lung transplant: potential role in postoperative respiratory complications // *Chest.* — 1995. — Vol. 108. — P. 1602.

Bharucha A.E., Camilleri M., Forstrom L., Zinsmeister A.R. Relationship between clinical features and gastric emptying disturbances in diabetes mellitus // *Clin. Endocrinol.* — 2009. — Vol. 70. — P. 415–420.

Bityutskiy L.P., Soykan I., McCallum R.W. Viral gastroparesis: a subgroup of idiopathic gastroparesis — clinical characteristics and long-term outcomes // *Am. J. Gastroenterol.* — 1997. — Vol. 92. — P. 1501–1504.

Bonapace E.S., Davidoff S., Krevsky B. et al. Whole gut transit scintigraphy in the clinical evaluation of patients with upper and lower gastrointestinal symptoms // *Am. J. Gastroenterol.* — 2000. — Vol. 95. — P. 2838.

Bouras E.P., Camilleri M., Burton D.D. et al. Prucalopride accelerates gastrointestinal and colonic transit in patients with constipation without a rectal evacuation disorder // *Gastroenterology.* — 2001. — Vol. 120. — P. 354–360.

Bozeman T., Anuras S., Hutton T. et al. Small intestinal manometry in Parkinson's disease // *Gastroenterology.* — 1990. — Vol. 99. — P. 1202(abst).

Braden B., Enghofer M., Schaub M. et al. Long-term cisapride treatment improves diabetic gastroparesis but not glycaemic control // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2002. — Vol. 16. — P. 1341–1346.

Brand R.E., DiBaise J.K., Quigley E.M. et al. Gastroparesis as a cause of nausea and vomiting after high-dose chemotherapy and haemopoietic stem-cell transplantation // *Lancet.* — 1998. — Vol. 352. — P. 1985.

Bredenoord A.J., Chial H.J., Camilleri M. et al. Gastric accommodation and emptying in evaluation of patients with upper gastrointestinal symptoms // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2003. — Vol. 1. — P. 264–272.

Brody F., Vaziri K., Saddler A. et al. Gastric electrical stimulation for gastroparesis // *J. Am. Coll. Surg.* — 2008. — Vol. 207. — P. 533–538.

Brown-Cartwright D., Smith H.J., Feldman M. Gastric emptying of an indigestible solid in patients with end-stage renal disease on continuous ambulatory peritoneal dialysis // *Gastroenterology.* — 1988. — Vol. 95. — P. 49.

Buckles D.C., Sarosiek I., McMillin C., McCallum R.W. Delayed gastric emptying in gastroesophageal reflux disease: reassessment with new methods and symptomatic correlations // *Am. J. Med. Sci.* — 2004. — Vol. 327. — P. 1–4.

Burton D.D., Kim H.J., Camilleri M. et al. Relationship of gastric emptying and volume changes after a solid meal in humans // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2005. — Vol. 289. — P. G261–266.

Camilleri M., Grover M., Farrugia G. What are the important subsets of gastroparesis? // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2012. — Vol. 24. — P. 597–603.

Camilleri M., Balm R.K., Zinsmeister A.R. Determinants of response to a prokinetic agent in neuropathic chronic intestinal motility disorder // *Gastroenterology.* — 1994. — Vol. 106. — P. 916–923.

Camilleri M., Bharucha A.E., Farrugia G. Epidemiology, mechanisms, and management of diabetic gastroparesis // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2011. — Vol. 9. — P. 5–12.

Camilleri M., Bharucha A.E., DiLorenzo C. et al. American Neurogastroenterology and Motility Society consensus statement on intraluminal measurement of gastrointestinal and colonic motility in clinical practice // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2008. — Vol. 20. — P. 1269–1282.

Camilleri M., Brown M.L., Malagelada J.-R. Impaired transit of chyme in chronic intestinal pseudoobstruction. Correction by cisapride // *Gastroenterology.* — 1986. — Vol. 91. — P. 619.

Camilleri M., Brown M.L., Malagelada J.R. Relationship between impaired gastric emptying and abnormal gastrointestinal motility // *Gastroenterology.* — 1986. — Vol. 91. — P. 94.

Camilleri M., Hasler W., Parkman H.P. et al. Measurement of gastroduodenal motility in the GI laboratory // *Gastroenterology.* — 1998. — Vol. 115. — P. 747.

Camilleri M., Malagelada J.R., Brown M.L. et al. Relation between antral motility and gastric emptying of solids and liquids in humans // *Am. J. Physiol.* — 1985. — Vol. 249. — P. G580–585.

Camilleri M., Malagelada J.-R. Abnormal intestinal motility in diabetics with gastroparesis // *Eur. J. Clin. Invest.* — 1984. — Vol. 14. — P. 420–427.

Camilleri M., Manini M., McKinzie S. et al. Dose-related effects of TD-5108, a selective 5-HT₄ receptor agonist with high intrinsic activity, on gastrointestinal (GI) and colonic transit in healthy volunteers // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2008. — Vol. 20 (Suppl. 2). — P. 6.

Camilleri M. Clinical practice. Diabetic gastroparesis // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — Vol. 356. — P. 820–829.

Camilleri M. Novel pharmacology: asimadoline, a kappa-opioid agonist, and visceral sensation // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2008. — Vol. 20. — P. 971–979.

Camilleri M. Study of human gastroduodenojejunal motility. Applied physiology in clinical practice // *Dig. Dis. Sci.* — 1993. — Vol. 38. — P. 785–794.

Camilleri M., Parkman H.P., Shafi M.A. et al. Clinical Guideline: Management of Gastroparesis // *Am. J. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 108. — P. 18–37.

Casaubon P.R., Dahlstrom K.A., Vargas J. et al. Intravenous fat emulsion (Intralipid) delays gastric emptying, but does not cause gastroesophageal reflux in healthy volunteers // *JPEN J. Parenter. Enteral Nutr.* — 1989. — Vol. 13. — P. 246.

Casey K.M., Quigley T.M., Kozarek R.A. et al. Lethal nature of ischemic gastropathy // *Am. J. Surg.* — 1993. — Vol. 165. — P. 646.

Cassilly D., Kantor S., Knight L. et al. Gastric emptying of a nondigestible solid: assessment with simultaneous SmartPill pH and pressure capsule, antroduodenal manometry, gastric emptying scintigraphy // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2008. — Vol. 20. — P. 311–319.

Cervera A., Wajcberg E., Sriwijitkamol A. et al. Mechanism of action of exenatide to reduce postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes // *Am. J. Physiol.* — 2008. — Vol. 294. — P. E846–852.

Chami T.N., Andersen A.E., Crowell M. et al. Gastrointestinal symptoms in bulimia nervosa: effects of treatment // *Am. J. Gastroenterol.* — 1995. — Vol. 90. — P. 88.

Chandalia M., Garg A., Lutjohann D. et al. Beneficial effects of high dietary fiber intake in patients with type 2 diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — Vol. 342. — P. 1392.

Chandrasekharan B., Srinivasan S. Diabetes and the enteric nervous system // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2007. — Vol. 19. — P. 951–960.

Chaudhury A., He X.D., Goyal R.K. Role of PSD95 in membrane association and catalytic activity of nNOS{alpha} in nitrenergic varicosities in mice gut // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2009 [Epub ahead of print].

Chen J.D.Z., Lin Z., Pan J. et al. Abnormal gastric myoelectrical activity and delayed gastric emptying in patients with symptoms suggestive of gastroparesis // *Dig. Dis. Sci.* — 1996. — Vol. 41. — P. 1538.

Chen J.Z., McCallum R.W. Clinical applications of electrogastrography // *Am. J. Gastroenterol.* — 1993. — Vol. 88. — P. 1324.

Cherian D., Parkman H.P. Nausea and vomiting in diabetic and idiopathic gastroparesis // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2012. — Vol. 24. — P. 217e103.

Cherian D., Sachdeva P., Fisher R.S., Parkman H.P. Abdominal pain is a frequent symptom of gastroparesis // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2010. — Vol. 8. — P. 676–681.

Chial H.J., Camilleri M., Williams D.E. et al. Rumination syndrome in children and adolescents: diagnosis, treatment and prognosis // *Pediatrics.* — 2003. — Vol. 111. — P. 158–162.

Chiarioni G., Whitehead W.E. The role of biofeedback in the treatment of gastrointestinal disorders // *Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.* — 2008. — Vol. 5. — P. 371–382.

Choi K.M., Gibbons S.J., Nguyen T.V. et al. Heme oxygenase-1 protects interstitial cells of Cajal from oxidative stress and reverses diabetic gastroparesis // *Gastroenterology.* — 2008. — Vol. 135. — P. 2055–2064.

Chong K., Dhatariya K. A case of severe, refractory diabetic gastroparesis managed by prolonged use of aprepitant // *Nat. Rev. Endocrinol.* — 2009. — Vol. 5. — P. 285–288.

Choung R.S., Locke G.R. III, Schleck C.D. et al. Risk of gastroparesis in subjects with type 1 and 2 diabetes in the general population // *Am. J. Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 107. — P. 82–88.

Chowdhury R.S., Forsmark C.E., Davis R.H. et al. Prevalence of gastroparesis in patients with small duct chronic pancreatitis // *Pancreas.* — 2003. — Vol. 26. — P. 235.

Chu H., Lin Z., Zhong L. et al. A meta-analysis: the treatment of high-frequency gastric electrical stimulation for gastroparesis // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2012. — Vol. 27. — P. 1017–1026.

Cohen S., Laufer I., Snape W.J. Jr. The gastrointestinal manifestation of scleroderma: pathogenesis and management // *Gastroenterology.* — 1980. — Vol. 79. — P. 155.

Colemont L.J., Camilleri M. Chronic intestinal pseudo-obstruction: diagnosis and treatment // *Mayo Clin. Proc.* — 1989. — Vol. 64. — P. 60–70.

Collins C.E., Francis J.L., Thomas P. et al. Gastric emptying time is faster in cystic fibrosis // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 1997. — Vol. 25. — P. 492.

Conklin J.L., Anuras S. Radiation-induced recurrent intestinal pseudo-obstruction // *Am. J. Gastroenterol.* — 1981. — Vol. 75. — P. 440.

De Maeyer J.H., Lefebvre R.A., Schuurkes J.A. 5-HT₄ receptor agonists: similar but not the same // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2008. — Vol. 20. — P. 99–112.

De Schoenmakere G., Vanholder R., Rottey S. et al. Relationship between gastric emptying and clinical and biochemical factors in chronic haemodialysis patients // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2001. — Vol. 16. — P. 1850.

De Schoenmakere G., Vanholder R., Rottey S. et al. Relationship between gastric emptying and clinical and biochemical factors in chronic haemodialysis patients // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2001. — Vol. 16. — P. 1850.

Debinski H.S., Kamm M.A., Talbot I.C. et al. DNA viruses in the pathogenesis of sporadic chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction // *Gut.* — 1997. — Vol. 41. — P. 100–106.

Delgado-Aros S., Camilleri M., Cremonini F. et al. Contributions of gastric volumes and gastric emptying to meal size and postmeal symptoms in functional dyspepsia // *Gastroenterology.* — 2004. — Vol. 127. — P. 1685.

DeVault K.R., Floch N.R., Achem S.R., Hinder R.A. Vagal nerve dysfunction before and after antireflux surgery // *Am. J. Gastroenterol.* — 2001. — Vol. 96. — P. S10.

Didden P., Penning C., Masclee A.A. Octreotide therapy in dumping syndrome: analysis of long-term results // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2006. — Vol. 24. — P. 1367.

Dizdar V., Gilja O.H., Hausken T. Increased visceral sensitivity in Giardia-induced postinfectious irritable bowel syndrome and functional dyspepsia. Effect of the 5HT₃-antagonist ondansetron // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2007. — Vol. 19. — P. 977–982.

Djaldetti R., Baron J., Ziv I. et al. Gastric emptying in Parkinson's disease // *Neurology.* — 1996. — Vol. 46. — P. 1051.

Dooley C.P., El Newihi H.M., Zeidler A. et al. Abnormalities of the migrating motor complex in diabetics with autonomic neuropathy and diarrhea // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1988. — Vol. 23. — P. 217.

Dubois A., Van Eerdewegh P., Gardner J.D. Gastric emptying and secretion in Zollinger–Ellison syndrome // *J. Clin. Invest.* — 1977. — Vol. 59. — P. 255.

- Dumitrascu D.L., Barnert J., Wienbeck M. Gastric emptying in liver cirrhosis: the effect of the type of meal // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 1997. — Vol. 9. — P. 1073.
- Eagle D.A., Gian V., Lauwers G.Y. et al. Gastroparesis following bone marrow transplantation // *Bone Marrow Transplant.* — 2001. — Vol. 28. — P. 59.
- Eagon J.C., Miedema B.W., Kelly K.A. Postgastrectomy syndromes // *Surg. Clin. North Am.* — 1992. — Vol. 72. — P. 445.
- Edwards L.L., Pfeiffer R.F., Quigley E.M.M. et al. Gastrointestinal symptoms in Parkinson's disease // *Mov. Disord.* — 1991. — Vol. 6. — P. 151.
- Ejskjaer N.T., Bradley J.L., Buxton-Thomas M.S. et al. Novel surgical treatment and gastric pathology in diabetic gastroparesis // *Diabet. Med.* — 1999. — Vol. 16. — P. 488–495.
- Ellis H. *Intestinal Obstruction.* — New York: Appleton-Century-Crofts, 1982. — 331 p.
- Fajardo N.R., Locke G.R., Talley N.J. Cyclic vomiting syndrome is associated with rapid early gastric emptying (Abstract) // *Am. J. Gastroenterol.* — 2005. — Vol. 100. — P. 143.
- Familoni B.O., Abell T.L., Nemoto D. et al. Electrical stimulation at a frequency higher than based rate in canine stomach // *Dig. Dis. Sci.* — 1997. — Vol. 42. — P. 892–897.
- Faussone-Pellegrini M.S., Grover M. et al. Ultrastructural differences between diabetic and idiopathic gastroparesis // *J. Cell. Mol. Med.* — 2012. — Vol. 16. — P. 1573–1581.
- Faussone-Pellegrini M.S., Grover M., Pasricha P. et al. Ultrastructural differences between diabetic and idiopathic gastroparesis: The NIDDK gastroparesis clinical research consortium // *J. Cell. Mol. Med.* — 2011; doi: 10.1111/j.1582-4934.2011.01451.x.
- Feurle G.E. Pathophysiology of diarrhea in patients with familial amyloid neuropathy // *Digestion.* — 1987. — Vol. 36. — P. 13.
- Fich A., Neri M., Camilleri M. et al. Stasis syndromes following gastric surgery: clinical and motility features of 60 symptomatic patients // *J. Clin. Gastroenterol.* — 1990. — Vol. 12. — P. 505–512.
- Fiorucci S., Distrutti E., Gerli R., Morelli A. Effect of erythromycin on gastric and gallbladder emptying and gastrointestinal symptoms in scleroderma patients is maintained medium term // *Am. J. Gastroenterol.* — 1994. — Vol. 89. — P. 550–555.
- Forstner-Barthell A.W., Murr M.M. et al. Near-total completion gastrectomy for severe postvagotomy gastric stasis: analysis of early and long-term results in 62 patients // *J. Gastrointest. Surg.* — 1999. — Vol. 3. — P. 15–21.
- Frank J.W., Saslow S.B., Camilleri M. et al. Mechanism of accelerated gastric emptying of liquids and hyperglycemia in patients with type II diabetes mellitus // *Gastroenterology.* — 1995. — Vol. 109. — P. 755.
- Frantzides C.T., Carlson M.A., Zografakis J.G. et al. Postoperative gastrointestinal complaints after laparoscopic Nissen fundoplication // *J. Soc. Laparoendosc. Surg.* — 2006. — Vol. 10. — P. 39–42.
- Franzese A., Borrelli O., Corrado G. et al. Domperidone is more effective than cisapride in children with diabetic gastroparesis // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2002. — Vol. 16. — P. 951–957.
- Fraser R.J., Horowitz M., Maddox A.F. et al. Hyperglycemia slows gastric emptying in type I (insulin-dependent) diabetes mellitus // *Diabetologia.* — 1990. — Vol. 33. — P. 675.

- Friedenberg F.K., Palit A., Parkman H.P. et al. Botulinum toxin A for the treatment of delayed gastric emptying // *Am. J. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 103. — P. 416–423.
- Gangula P.R., Maner W.L., Micci M.A. et al. Diabetes induces sex-dependent changes in neuronal nitric oxide synthase dimerization and function in the rat gastric antrum // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2007. — Vol. 292. — P. G725–733.
- Geldof H., van der Schee E.J., van Blankenstein M. et al. Effects of highly selective vagotomy on gastric myoelectrical activity // *Dig. Dis. Sci.* — 1990. — Vol. 35. — P. 969.
- Gentilcore D., O'Donovan D., Jones K.L. et al. Nutrition therapy for diabetic gastroparesis // *Curr. Diab. Rep.* — 2003. — Vol. 3. — P. 418–426.
- Gilat T., Revach M., Sohar E. Deposition of amyloid in the gastrointestinal tract // *Gut.* — 1969. — Vol. 10. — P. 98.
- Gilat T., Spiro H.M. Amyloidosis and the gut // *Am. J. Dig. Dis.* — 1968. — Vol. 13. — P. 619.
- Gill R.C., Murphy P.D., Hooper H.R. et al. Effect of the menstrual cycle on gastric emptying // *Digestion.* — 1987. — Vol. 36. — P. 168.
- Glassman M., Spivak W., Mininberg D. et al. Chronic idiopathic intestinal pseudoobstruction: a commonly misdiagnosed disease in infants and children // *Pediatrics.* — 1989. — Vol. 83. — P. 603.
- Gonlachavit S., Maurer A.H., Fisher R.S., Parkman H.P. Regional gastric emptying abnormalities in functional dyspepsia and gastroesophageal reflux disease // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2006. — Vol. 18. — P. 894–904.
- Greydanus M.P., Camilleri M., Colemont L.J. et al. Ileocolonic transfer of solid chyme in small intestinal neuropathies and myopathies // *Gastroenterology.* — 1990. — Vol. 99. — P. 158–164.
- Greydanus M.P., Camilleri M. Abnormal postcibal antral and small bowel motility due to neuropathy or myopathy in systemic sclerosis // *Gastroenterology.* — 1989. — Vol. 96. — P. 110–115.
- Groskreutz J.L., Kim C.H., McConahey W.M. Acute gastroparesis associated with thyrotoxicosis // *Am. J. Gastroenterol.* — 1990. — Vol. 85. — P. 1206.
- Grover M., Bernard C.E., Pasricha P.J. et al. Clinical-histological associations in gastroparesis: results from the Gastroparesis Clinical Research Consortium // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2012. — Vol. 24. — P. 531–540e249.
- Grover M., Farrugia G., Lurken M.S. et al. Cellular changes in diabetic and idiopathic gastroparesis // *Gastroenterology.* — 2011. — Vol. 140. — P. 1575–1685.
- Gunal O., Yegen C., Aktan O. et al. Gastric functions in portal hypertension: role of endothelin // *Dig. Dis. Sci.* — 1996. — Vol. 41. — P. 585.
- Guo J.P., Maurer A.H., Fisher R.S. et al. Extending gastric emptying scintigraphy from two to four hours detects more patients with gastroparesis // *Dig. Dis. Sci.* — 2001. — Vol. 46. — P. 24.
- Hanevik K., Hausken T., Morken M.H. et al. Persisting symptoms and duodenal inflammation related to *Giardia duodenalis* infection // *J. Infect.* — 2007. — Vol. 55. — P. 524–530.
- Haque M., Pehlivanov N., Moncure M. et al. Is there a shift in symptomatology in patients after laparoscopic Nissen fundoplication? // *Am. J. Gastroenterol.* — 2001. — Vol. 96. — P. S66.
- Hasler W.L., Parkman H.P., Wilson L.A. et al. Psychological dysfunction is associated with symptom severity but not disease etiology or degree of gastric retention in patients with gastroparesis // *Am. J. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 105. — P. 2357–2367.

Hasler W.L., Wilson L., Parkman H.P. et al. Importance of abdominal pain as a symptom in gastroparesis: relation to clinical factors, disease severity, quality of life, gastric retention, and medication use // *Gastroenterology*. — 2010. — Vol. 138 (Suppl. 1). — P. S461.

Hasler W.L., Soudah H.C., Dulai G. et al. Mediation of hyperglycemiaevoked gastric slow-wave dysrhythmias by endogenous prostaglandins // *Gastroenterology*. — 1995. — Vol. 108. — P. 727.

Hasler W.L., Soudah H.C., Owyang C. Mechanisms by which octreotide ameliorates symptoms in the dumping syndrome // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 1996. — Vol. 277. — P. 1359.

Hasler W.L., Wilson L.A., Parkman H.P. et al. Bloating in gastroparesis: severity, impact, and associated factors // *Am. J. Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 106. — P. 1492–1502.

Hausken T., Sondenaa K., Svebak S. et al. Common pathogenetic mechanisms in symptomatic, uncomplicated gallstone disease and functional dyspepsia: volume measurement of gallbladder and antrum using three-dimensional ultrasonography // *Dig. Dis. Sci.* — 1997. — Vol. 42. — P. 2505–2512.

Hermansson G., Sivertsson R. Gender-related differences in gastric emptying rate of solid meals // *Dig. Dis. Sci.* — 1996. — Vol. 41. — P. 1994.

Hibbard M.L., Dunst C.M., Swanstr L.L. Laparoscopic and endoscopic pyloroplasty for gastroparesis results in sustained symptom improvement // *J. Gastrointest. Surg.* — 2011. — Vol. 15. — P. 1513–1519.

Hoffman B.I., Katz W.A. The gastrointestinal manifestations of systemic lupus erythematosus: a review of the literature // *Semin. Arthritis Rheum.* — 1980. — Vol. 9. — P. 237.

Holtmann G. Understanding functional dyspepsia and its treatment with itopride // *Med. Tribune*. — 2006. — Vol. 11. — P. 1–15.

Holtman G., Talley N.J., Libgrets T. et al. A placebo-controlled trial of itopride in functional dyspepsia // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — Vol. 354. — P. 832–840.

Hoogerwerf W.A., Pasricha P.J., Kalloo A.N. et al. Pain: the overlooked symptom in gastroparesis // *Am. J. Gastroenterol.* — 1999. — Vol. 94. — P. 1029.

Hornbuckle K., Barnett J.L. The diagnosis and work-up of the patient with gastroparesis // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2000. — Vol. 30. — P. 117.

Horowitz M., Cook D.J., Collins P.J. et al. Measurement of gastric emptying after gastric bypass surgery using radionuclides // *Br. J. Surg.* — 1982. — Vol. 69. — P. 655.

Horowitz M., Maddern G.J., Maddox A. et al. Effect of cisapride on gastric and esophageal emptying in progressive systemic sclerosis // *Gastroenterology*. — 1987. — Vol. 93. — P. 311.

Horowitz M., Maddox A.F., Wishart J.M. et al. Relationships between oesophageal transit and solid and liquid gastric emptying in diabetes mellitus // *Eur. J. Nucl. Med.* — 1991. — Vol. 18. — P. 229.

Horowitz M., McNeil J.D., Maddern G.J. et al. Abnormalities of gastric and esophageal emptying in polymyositis and dermatomyositis // *Gastroenterology*. — 1986. — Vol. 90. — P. 434.

Horowitz M., O'Donovan D., Jones K. et al. Gastric emptying in diabetes: clinical significance and treatment // *Diabet. Med.* — 2002. — Vol. 19. — P. 177–194.

Horvath V.J., Vittal H. et al. Reduced stem cell factor links smooth myopathy and loss of interstitial cells of cajal in murine diabetic gastroparesis // *Gastroenterology*. — 2006. — Vol. 130. — P. 759–770.

Horvath V.J., Vittal H., Ordog T. Reduced insulin and IGF-I signaling, not hyperglycemia, underlies the diabetes-associated depletion of interstitial cells of Cajal in the murine stomach // *Diabetes*. — 2005. — Vol. 54. — P. 1528–1533.

Houghton L.A., Read R.W. A comparative study of the effect of cimetidine and ranitidine on the rate of gastric emptying of liquid and solid test meals in man // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 1987. — Vol. 1. — P. 401.

Humanitarian device exemption for Enterra device // *Federal Registry*. — 2000. — Vol. 65. — P. 78495–78496.

Hunter R.J., Metz D.C., Morris J.B. et al. Gastroparesis: a potential pitfall of laparoscopic Nissen fundoplication // *Am. J. Gastroenterol.* — 1996. — Vol. 91. — P. 2617.

Hveem K., Jones K.L., Chatterton B.E., Horowitz M. Scintigraphic measurement of gastric emptying and ultrasonographic assessment of antral area: relation to appetite // *Gut*. — 1996. — Vol. 38. — P. 816–821.

Hyett B., Martinez F.J., Gill B.M. et al. Delayed radionuclide gastric emptying studies predict morbidity in diabetics with symptoms of gastroparesis // *Gastroenterology*. — 2009. — Vol. 137. — P. 445–452.

Hyman P.E., Di Lorenzo C., McAdams L. et al. Predicting the clinical response to cisapride in children with chronic intestinal pseudoobstruction // *Am. J. Gastroenterol.* — 1993. — Vol. 88. — P. 832–836.

Hyman P.E., Napolitano J.A., Diego A. et al. Antroduodenal manometry in the evaluation of chronic functional gastrointestinal symptoms // *Pediatrics*. — 1990. — Vol. 86. — P. 39.

Ibrarullah M., Mittal B.R., Agarwal D.K. et al. Gastric emptying in patients with gallstone disease with or without dyspepsia: effect of cholecystectomy // *Aust. N. Z. J. Surg.* — 1994. — Vol. 64. — P. 247.

Iftikhar S., Loftus E.V. Gastroparesis after celiac plexus block // *Am. J. Gastroenterol.* — 1998. — Vol. 93. — P. 2223.

Iltz J.L., Baker D.E., Setter S.M. et al. Exenatide: an incretin mimetic for the treatment of type 2 diabetes mellitus // *Clin. Ther.* — 2006. — Vol. 28. — P. 652–665.

Isobe H., Sakai H., Satoh M. et al. Delayed gastric emptying in patients with liver cirrhosis // *Dig. Dis. Sci.* — 1994. — Vol. 39. — P. 983.

Iwasaki H., Kajimura M., Osawa S. et al. A deficiency of gastric interstitial cells of Cajal accompanied by decreased expression of neuronal nitric oxide synthase and substance P in patients with type 2 diabetes mellitus // *J. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 41. — P. 1076–1087.

Jaffe K.M., McDonald C.M., Ingman E. et al. Symptoms of upper gastrointestinal dysfunction in Duchenne muscular dystrophy: case-control study // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* — 1990. — Vol. 71. — P. 742.

Janssen P., van Oudenhove L., Bisschops R., Tack J. Idiopathic gastroparesis or functional dyspepsia with delayed gastric emptying: where is the difference? // *Gastroenterology*. — 2011. — Vol. 140. — P. 2145–2146.

Janssens J., Peeters T.L., Vantrappen G. et al. Improvement of gastric emptying in diabetic gastroparesis by erythromycin. Preliminary studies // *N. Engl. J. Med.* — 1990. — Vol. 322. — P. 1028–1031.

Jebbink R.J., Samsom M., Bruijs P.P. et al. Hyperglycemia induces abnormalities of gastric myoelectrical activity in patients with type 1 diabetes mellitus // *Gastroenterology*. — 1994. — Vol. 107. — P. 1390.

- Jeong I.D., Camilleri M., Shin A. et al. A randomised, placebo-controlled trial comparing the effects of tapentadol and oxycodone on gastrointestinal and colonic transit in healthy humans // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2012. — Vol. 35. — P. 1088–1096.
- Jeyabal P.V., Kumar R., Gangula P.R. et al. Inhibitors of advanced glycation end-products prevent loss of enteric neuronal nitric oxide synthase in diabetic rats // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2008. — Vol. 20. — P. 253–261.
- Jonderko K., Jonderko G., Marcisz C. et al. Gastric emptying in hyperthyroidism // *Am. J. Gastroenterol.* — 1997. — Vol. 92. — P. 835.
- Jones K.L., Horowitz M., Wishart M.J. et al. Relationships between gastric emptying, intragastric meal distribution and blood glucose concentrations in diabetes mellitus // *J. Nucl. Med.* — 1995. — Vol. 36. — P. 2220–2228.
- Jones S.C., Dixon M.F., Lintott D.J. et al. Familial visceral myopathy: a family with involvement of four generations // *Dig. Dis. Sci.* — 1992. — Vol. 37. — P. 464.
- Jung H.K., Choung R.S., Locke G.R. III et al. The incidence, prevalence, and outcomes of patients with gastroparesis in Olmsted County, Minnesota from 1996 to 2006 // *Gastroenterology.* — 2009. — Vol. 136. — P. 1225–1233.
- Kahraman H., Kaya N., Demircali A. et al. Gastric emptying time in patients with primary hypothyroidism // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 1997. — Vol. 9. — P. 901.
- Karamanolis G., Caenepeel P., Arts J., Tack J. Determinants of symptom pattern in idiopathic severely delayed gastric emptying: gastric emptying rate or proximal stomach dysfunction? // *Gut.* — 2007. — Vol. 56. — P. 29–36.
- Karlstrom L., Kelly K.A. Roux-Y gastrectomy for chronic gastric atony // *Am. J. Surg.* — 1989. — Vol. 157. — P. 44–49.
- Kebede D., Barthel J.S., Singh A. Transient gastroparesis associated with cutaneous herpes zoster // *Dig. Dis. Sci.* — 1987. — Vol. 32. — P. 318.
- Keshavarzian A., Bushnell D.L., Sontag S. et al. Gastric emptying in patients with severe reflux esophagitis // *Am. J. Gastroenterol.* — 1991. — Vol. 86. — P. 738.
- Keshavarzian A., Iber F.L. Intestinal transit in insulin-dependent diabetes mellitus // *Am. J. Gastroenterol.* — 1986. — Vol. 81. — P. 257.
- Kim C.H., Nelson D.K. Venting percutaneous gastrostomy in the treatment of refractory idiopathic gastroparesis // *Gastrointest. Endosc.* — 1998. — Vol. 47. — P. 67–70.
- Kim S.W., Shin I.S., Kim J.M. et al. Mirtazapine for severe gastroparesis unresponsive to conventional prokinetic treatment // *Psychosomatics.* — 2006. — Vol. 47. — P. 440–442.
- Kindt S., Tertychnyy A., de Hertogh G. et al. Intestinal immune activation in presumed post-infectious functional dyspepsia // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2009. — Vol. 21. — P. 832e56.
- Kiss A., Bergmann H., Abatzi Th-A. et al. Oesophageal and gastric motor activity in patients with bulimia nervosa // *Gut.* — 1990. — Vol. 31. — P. 259.
- Kleckner F.S. Dermatomyositis and its manifestations in the gastrointestinal tract // *Am. J. Gastroenterol.* — 1970. — Vol. 53. — P. 141.
- Koch K.L., Stern R.M., Stewart W.R. et al. Gastric emptying and gastric myoelectrical activity in patients with diabetic gastroparesis: effect of long-term domperidone treatment // *Am. J. Gastroenterol.* — 1989. — Vol. 84. — P. 1069.
- Kolterman O.G., Kim D.D., Shen L. et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of exenatide in patients with type 2 diabetes mellitus // *Am. J. Health Syst. Pharm.* — 2005. — Vol. 62. — P. 173–181.

Kong M-F., Horowitz M., Jones K.L. et al. Natural history of diabetic gastroparesis // *Diabetes Care*. — 1998. — Vol. 22. — P. 503.

Konturek J.W., Fischer H., Van Der Voort I.R. et al. Disturbed motor activity in patients with human immunodeficiency virus infection // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1997. — Vol. 32. — P. 221.

Koo J., Lam S.K., Chan P. et al. Proximal gastric vagotomy, truncal vagotomy with drainage, and truncal vagotomy with antrectomy for chronic duodenal ulcer. A prospective, randomized controlled trial // *Ann. Surg.* — 1983. — Vol. 197. — P. 265–271.

Korenaga K., Micci M.A., Tagliabue G., Pasricha P.J. Suppression of nNOS expression in rat enteric neurones by the receptor for advanced glycation end-products // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2006. — Vol. 18. — P. 392–400.

Krevsky B., Maurer A.H., Niewiarowski T. et al. Effect of verapamil on human intestinal transit // *Dig. Dis. Sci.* — 1992. — Vol. 37. — P. 919.

Krishnamurthy S., Heng Y., Schuffler M.D. Chronic intestinal pseudoobstruction in twenty-six infants and young children caused by a spectrum of abnormalities of the myenteric plexus // *Gastroenterology*. — 1992. — Vol. 102. — P. A471.

Kruger G.M., Mosher J.T., Bixby S. et al. Neural crest stem cells persist in the adult gut but undergo changes in self-renewal, neuronal subtype potential, and factor responsiveness // *Neuron*. — 2002. — Vol. 35. — P. 657–669.

Kubota M., Ikeda K., Ito Y. Autonomic innervation of the intestine from a baby with megacystis microcolon intestinal hypoperistalsis syndrome. II. Electrophysiological study // *J. Pediatr. Surg.* — 1989. — Vol. 24. — P. 1267.

Kuo B., McCallum R.W., Koch K. et al. Comparison of gastric emptying of a non-digestible capsule to a radiolabeled meal in healthy and gastroparetic subjects // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2008. — Vol. 27. — P. 186–96.

Lacy B.E., Zayat E.N., Crowell M.D., Schuster M.M. Botulinum toxin for the treatment of gastroparesis: a preliminary report // *Am. J. Gastroenterol.* — 2002. — Vol. 97. — P. 1548–1552.

Laheij R.J., van Rossum L.G., Verbeek A.L., Jansen J.B. Helicobacter pylori infection treatment of nonulcer dyspepsia: an analysis of meta-analyses // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2003. — Vol. 36. — P. 315–320.

Laine L., Schoenfeld P., Fennerty M.B. Therapy for Helicobacter pylori in patients with nonulcer dyspepsia. A meta-analysis of randomized, controlled trials // *Ann. Intern. Med.* — 2001. — Vol. 134. — P. 361–369.

Lam S.K., Isenberg J.I., Grossman M.I. et al. Rapid gastric emptying in duodenal ulcer patients // *Dig. Dis. Sci.* — 1982. — Vol. 27. — P. 598.

Lam W.F., Masclee A.A.M., de Boer S.Y. et al. Hyperglycemia reduces gastric secretory and plasma pancreatic polypeptide responses to modified sham feeding in humans // *Digestion*. — 1993. — Vol. 54. — P. 48.

Lamers C.B., Bijlstra A.M., Harris A.G. Octreotide, a long-acting somatostatin analog, in the management of postoperative dumping syndrome // *Dig. Dis. Sci.* — 1993. — Vol. 38. — P. 359.

Lartigue S., Bizais Y., Des Varannes S.B. et al. Inter- and intrasubject variability of solid and liquid gastric emptying parameters. A scintigraphic study in healthy subjects and diabetic patients // *Dig. Dis. Sci.* — 1994. — Vol. 39. — P. 109–115.

Lata .P.F., Pigarelli D.L. Chronic metoclopramide therapy for diabetic gastroparesis // *Ann. Pharmacother.* — 2003. — Vol. 37. — P. 122–126.

Lawal A., Barboi A., Krasnow A. et al. Rapid gastric emptying is more common than gastroparesis in patients with autonomic dysfunction // *Am. J. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 102. — P. 618.

Layer P., Demol P., Hotz J. et al. Gastroparesis after radiation: successful treatment with carbachol // *Dig. Dis. Sci.* — 1986. — Vol. 31. — P. 1377.

Lee H.R., Lennon V.A., Camilleri M. et al. Paraneoplastic gastrointestinal motor dysfunction: clinical and laboratory characteristics // *Am. J. Gastroenterol.* — 2001. — Vol. 96. — P. 373.

Lee J.G., Wilson J.A., Gottfried M.R. Gastrointestinal manifestations of amyloidosis // *South. Med. J.* — 1994. — Vol. 87. — P. 243.

Lemann M., Dederding J.P., Flourie B. et al. Abnormal perception of visceral pain in response to gastric distension in chronic idiopathic dyspepsia // *Dig. Dis. Sci.* — 1991. — Vol. 36. — P. 1249.

Lennon V.A., Sas D.F., Busk M.F. et al. Enteric neuronal autoantibodies in pseudoobstruction with small-cell lung carcinoma // *Gastroenterology.* — 1991. — Vol. 100. — P. 137.

Lewis T.D., Daniel E.E. Gastroduodenal motility in a case of dystrophia myotonica // *Gastroenterology.* — 1981. — Vol. 81. — P. 145.

Lhermitte F., Gray F., Lyon-Caen O. et al. Paralysis of digestive tract with lesions of myenteric plexus: a new paraneoplastic syndrome // *Rev. Neurol. (Paris).* — 1980. — Vol. 136. — P. 825.

Liberski S.M., Koch K.L., Atnip R.G. et al. Ischemic gastroparesis: resolution after revascularization // *Gastroenterology.* — 1990. — Vol. 99. — P. 252.

Lin H.C., Van Citters G.W., Heimer F., Bonorris G. Slowing of gastrointestinal transit by oleic acid // *Dig. Dis. Sci.* — 2001. — Vol. 46. — P. 223.

Lin H.C., Van Citters G.W., Zhao X.T., Waxman A. Fat intolerance depends on rapid gastric emptying // *Dig. Dis. Sci.* — 1999. — Vol. 44. — P. 330.

Lin Z., Chen J.D., Parolisi S. et al. Prevalence of gastric myoelectrical abnormalities in patients with nonulcer dyspepsia and *H. pylori* infection: resolution after *H. pylori* eradication // *Dig. Dis. Sci.* — 2001. — Vol. 46. — P. 739.

Lin Z., Forster J., Sarosiek I., McCallum R.W. Treatment of diabetic gastroparesis by high-frequency gastric electrical stimulation // *Diabetes Care.* — 2004. — Vol. 27. — P. 1071–1076.

Lin Z., Sarosiek I., Forster J., McCallum R.W. Symptom responses, longterm outcomes and adverse events beyond 3 years of high-frequency gastric electrical stimulation for gastroparesis // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2006. — Vol. 20. — P. 464–470.

Long W.B., Weiss J.B. Rapid gastric emptying of fatty meals in pancreatic insufficiency // *Gastroenterology.* — 1974. — Vol. 67. — P. 920.

Longstreth G.F., Malagelada J.R., Kelly K.A. Metoclopramide stimulation of gastric motility and emptying in diabetic gastroparesis // *Ann. Intern. Med.* — 1977. — Vol. 86. — P. 195–196.

Lorincz A., Redelman D., Horvath V.J. et al. Progenitors of interstitial cells of Cajal in the postnatal murine stomach // *Gastroenterology.* — 2008. — Vol. 134. — P. 1083–1093.

Lu C.L., Chen C.Y., Luo J.C. et al. Impaired gastric myoelectricity in patients with chronic pancreatitis: role of maldigestion // *World J. Gastroenterol.* — 2005. — Vol. 11. — P. 372.

Lundell L.R., Myers J.C., Jamieson G.G. Delayed gastric emptying and its relationship to symptoms of «gas bloat» after antireflux surgery // *Eur. J. Surg.* — 1994. — Vol. 160. — P. 161–166.

Lustman P.J., Freedland K.E., Griffith L.S. et al. Fluoxetine for depression in diabetes: a randomized double-blind placebo-controlled trial // *Diabetes Care.* — 2000. — Vol. 23. — P. 618–623.

Lustman P.J., Griffith L.S., Clouse R.E. et al. Effects of nortriptyline on depression and glycemic control in diabetes: results of a double-blind, placebo-controlled trial // *Psychosom. Med.* — 1997. — Vol. 59. — P. 241–250.

Madsen J.L., Brinch K., Hansen E.F. et al. Gastrointestinal motor function in patients with portal hypertension // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2000. — Vol. 35. — P. 490.

Maes B.D., Vanwalleghem J., Kuypers D. et al. Differences in gastric motor activity in renal transplant recipients treated with FK-506 versus cyclosporine // *Transplantation.* — 1999. — Vol. 68. — P. 1482–1485.

Malagelada J.R., Rees W.D., Mazzotta L.J. et al. Gastric motor abnormalities in diabetic and postvagotomy gastroparesis: effect of metoclopramide and bethanechol // *Gastroenterology.* — 1980. — Vol. 78. — P. 286.

Malcolm A., Thumshirn M.B., Camilleri M. et al. Rumination syndrome // *Mayo Clin. Proc.* — 1997. — Vol. 72. — P. 646.

Maleki D., Locke G.R. III, Camilleri M. et al. Gastrointestinal symptoms among persons with diabetes in the community // *Arch. Intern. Med.* — 2000. — Vol. 160. — P. 2808–2816.

Maranki J.L., Lytes V., Meilahn J.E. et al. Predictive factors for clinical improvement with enterra gastric electric stimulation treatment for refractory gastroparesis // *Dig. Dis. Sci.* — 2008. — Vol. 53. — P. 2072–2078.

Marie I., Levesque H., Ducrotte P. et al. Gastric involvement in systemic sclerosis: a prospective study // *Am. J. Gastroenterol.* — 2001. — Vol. 96. — P. 77.

Masayuki N., Yasuhisa K., Toshiya O. et al. Effect of itopride hydrochloride on diabetic gastroparesis // *Kiso To Rinsho.* — 1997. — Vol. 31. — P. 2785–2791.

Masclee A.A., Gielkens H.A., Lam W.F. et al. Effects of parenteral nutrients on gastrointestinal motility and secretion // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1996. — Vol. 218(Suppl.). — P. 50.

Mathias J.R., Fernandez A., Sninsky C.A. et al. Nausea, vomiting, and abdominal pain after Roux-en-Y anastomosis: motility of the jejunal limb // *Gastroenterology.* — 1985. — Vol. 88. — P. 101–107.

Matsumoto T., Iida M., Hirakawa M. et al. Breath hydrogen test using water-diluted lactulose in patients with gastrointestinal amyloidosis // *Dig. Dis. Sci.* — 1991. — Vol. 36. — P. 1756.

Maurer A.H., Krevsky B., Knight L.C. et al. Opioid and opioid-like drug effects on whole-gut transit measured by scintigraphy // *J. Nucl. Med.* — 1996. — Vol. 37. — P. 818–822.

Mayer E.A., Schuffler M.D., Rotter J.I. et al. Familial visceral neuropathy with autosomal dominant transmission // *Gastroenterology.* — 1986. — Vol. 91. — P. 1528.

McCallum R., Brody F.J., Parkman H.P. et al. Enterra gastric electrical stimulation for diabetic gastroparesis: results from a multicenter randomized study // *Gastroenterology.* — 2009. — Vol. 136. — P. A61–62.

McCallum R.W., Ricci D.A., Rakatansky H. et al. A multicenter placebo-controlled clinical trial of oral metoclopramide in diabetic gastroparesis // *Diabetes Care.* — 1983. — Vol. 6. — P. 463–467.

McCallum R.W., Cynshi O., Investigative Team. Clinical trial: effect of mitemincin (a motilin agonist) on gastric emptying in patients with gastroparesis — a randomized, multicentre, placebo-controlled study // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2007. — Vol. 26. — P. 1121–1130.

McCallum R.W., Grill B.B., Lange R. et al. Definition of a gastric emptying abnormality in patients with anorexia nervosa // *Dig. Dis. Sci.* — 1985. — Vol. 30. — P. 713.

McCallum R.W., Ricci D.A., Rakatansky H. et al. A multicenter placebocontrolled clinical trial of oral metoclopramide in diabetic gastroparesis // *Diabetes Care.* — 1983. — Vol. 6. — P. 463–467.

McDonald G.B., Schuffler M.D., Kadin M.E. et al. Intestinal pseudoobstruction caused by diffuse lymphoid infiltration of the small intestine // *Gastroenterology.* — 1985. — Vol. 89. — P. 882.

Mearin F., de Ribot X., Balboa A. et al. Does *Helicobacter pylori* infection increase gastric sensitivity in functional dyspepsia? // *Gut.* — 1995. — Vol. 37. — P. 47.

Mearin F., Perez-Oliveras M., Perello A. et al. Dyspepsia and irritable bowel syndrome after a *Salmonella* gastroenteritis outbreak: one-year follow-up cohort study // *Gastroenterology.* — 2005. — Vol. 129. — P. 98–104.

Meeroff J.C., Schreiber D.S., Trier J.S., Blacklow N.R. Abnormal gastric motor function in viral gastroenteritis // *Ann. Intern. Med.* — 1980. — Vol. 92. — P. 370–373.

Menke D.M., Kyle R.A., Fleming C.R. et al. Symptomatic gastric amyloidosis in patients with primary systemic amyloidosis // *Mayo Clin. Proc.* — 1993. — Vol. 68. — P. 763.

Micci M.A., Kahrig K.M., Simmons R.S. et al. Neural stem cell transplantation in the stomach rescues gastric function in neuronal nitric oxide synthase-deficient mice // *Gastroenterology.* — 2005. — Vol. 129. — P. 1817–1824.

Miller L.G., Jankovic J. Metoclopramide-induced movement disorders // *Arch. Intern. Med.* — 1989. — Vol. 149. — P. 2486–2492.

Miller L.S., Szych G.A., Kantor S.B. et al. Treatment of idiopathic gastroparesis with injection of botulinum toxin into the pyloric sphincter muscle // *Am. J. Gastroenterol.* — 2002. — Vol. 97. — P. 1653–1660.

Miller S., Narasimhan R., Schmalz P. et al. Distribution of interstitial cells of cajal and nitrenergic neurons in normal and diabetic human appendix // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2008. — Vol. 20. — P. 349–357.

Mitros F.A. Motor and mechanical disorders // *Pathology of the Gastrointestinal Tract* / Eds S. Ming, H. Goldman. — Philadelphia: W.B. Saunders, 1992. — P. 208.

Mok L.L., Ajiwe E., Martin T.J. et al. Parathyroid hormone-related protein relaxes rat gastric smooth muscle and shows cross-desensitization with parathyroid hormone // *J. Bone Miner. Res.* — 1989. — Vol. 4. — P. 433.

Mun E.C., Blackburn G.L., Matthews J.B. Current status of medical and surgical therapy for obesity // *Gastroenterology.* — 2001. — Vol. 120. — P. 669.

Mundt M.W., Samsom M. Fundal dysaccommodation in functional dyspepsia: head-to-head comparison between the barostat and threedimensional ultrasonographic technique // *Gut.* — 2006. — Vol. 55. — P. 1725–1730.

Murr M.M., Sarr M.G., Camilleri M. The surgeon's role in the treatment of chronic intestinal pseudoobstruction // *Am. J. Gastroenterol.* — 1995. — Vol. 90. — P. 2147–2151.

Murray C.D., Martin N.M., Patterson M. et al. Ghrelin enhances gastric emptying in diabetic gastroparesis: a double blind, placebo controlled, crossoverstudy // *Gut.* — 2005. — Vol. 54. — P. 1693–1698.

Namin F., Patel J., Lin Z. et al. Clinical, psychiatric and manometric profile of cyclic vomiting syndrome in adults and response to tricyclic therapy // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2007. — Vol. 19. — P. 196.

Neild P.J., Nijran K.S., Yazaki E. et al. Delayed gastric emptying in human immunodeficiency virus infection // *Dig. Dis. Sci.* — 2000. — Vol. 45. — P. 1491.

Nematy M., O. Flynn J.E., Wandrag L. et al. Changes in appetite related gut hormones in intensive care unit patients: a pilot cohort study // *Crit. Care.* — 2006. — Vol. 10. — P. R10–18.

Nguyen N.Q., Fraser R.J., Chapman M. et al. Fasting and nutrient-stimulated plasma peptide-YY levels are elevated in critical illness and associated with feed intolerance: an observational, controlled study // *Crit. Care.* — 2006. — Vol. 10. — P. R175–184.

Nishibayashi H., Kanayama S., Shinomura Y. et al. Delayed gastric emptying during interferon-alpha therapy in patients with chronic hepatitis C: relief by cisapride // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1997. — Vol. 32. — P. 547.

Nonaka M., Goulet O., Araham P. et al. Primary intestinal myopathy, a cause of chronic idiopathic intestinal pseudoobstruction syndrome (CIPS): clinico-pathological studies of seven cases in children // *Pediatr. Pathol.* — 1989. — Vol. 9. — P. 409.

Noritake M., Kikuchy Y., Otsubo T. et al. Effect of itopride hydrochloride on diabetic gastroparesis // *Kiso To Rinsho.* — 1997. — Vol. 8. — P. 2785–2791.

Nowak T.V., Goddard M., Batteiger B. et al. Evolution of acute cytomegalovirus gastritis to chronic gastrointestinal dysmotility in a nonimmunocompromised adult // *Gastroenterology.* — 1999. — Vol. 116. — P. 953.

O'Brien M.D., Bruce B.K., Camilleri M. Rumination syndrome: clinical features rather than manometric diagnosis // *Gastroenterology.* — 1995. — Vol. 108. — P. 1024–1029.

O'Grady G., Egbuji J.U., Du P. et al. High-frequency gastric electrical stimulation for the treatment of gastroparesis: a meta-analysis // *World J. Surg.* — 2009. — Vol. 33. — P. 1693–1701.

Oh J.J., Kim C.H. Gastroparesis after a presumed viral illness: clinical and laboratory features and natural history // *Mayo Clin. Proc.* — 1990. — Vol. 65. — P. 636–642.

Olausson E.A., Alpsten M., Larsson A. et al. Small particle size of a solid meal increases gastric emptying and late postprandial glycaemic response in diabetic subjects with gastroparesis // *Diabetes Res. Clin. Pract.* — 2008. — Vol. 80. — P. 231–237.

Oliveira R.B., Meneghelli U.G., de Godoy R.A. et al. Abnormalities of interdigestive motility of the small intestine in patients with Chagas' disease // *Dig. Dis. Sci.* — 1983. — Vol. 28. — P. 294.

Ordog T., Takayama I., Cheung W.K. et al. Remodeling of networks of interstitial cells of Cajal in a murine model of diabetic gastroparesis // *Diabetes.* — 2000. — Vol. 49. — P. 1731–1739.

Ordog T. Interstitial cells of Cajal in diabetic gastroenteropathy // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2008. — Vol. 20. — P. 8–18.

Osius G.L., Tepper R.E., Zanzi I. et al. Pseudogastroparesis as a presentation of adenocarcinoma of the proximal jejunum // *Am. J. Gastroenterol.* — 1998. — Vol. 93. — P. 994.

Owczuk R., Twardowski P., Dylczyk-Sommer A. et al. Influence of promethazine on cardiac repolarisation: a double-blind, midazolam-controlled study // *Anaesthesia.* — 2009. — Vol. 64. — P. 609–614.

Pande H., Lacy B.E., Crowell M.D. Inflammatory causes of gastroparesis: report of five cases // *Dig. Dis. Sci.* — 2002. — Vol. 47. — P. 2664–2668.

Park J.M., Lake K.D., Cibrik D.M. Impact of changing from cyclosporine to tacrolimus on pharmacokinetics of mycophenolic acid in renal transplant recipients with diabetes // *Ther. Drug Monit.* — 2008. — Vol. 30. — P. 591–596.

Parkman H.P., Hasler W.L., Fisher R.S. American Gastroenterological Association technical review on the diagnosis and treatment of gastroparesis // *Gastroenterology*. — 2004. — Vol. 127. — P. 1592–1622.

Parkman H.P., Yates K., Hasler W.L. et al. Similarities and differences between diabetic and idiopathic gastroparesis // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2011. — Vol. 9. — P. 1056–1054.

Parkman H.P., Yates K., Hasler W.L. et al. Clinical features of idiopathic gastroparesis vary with sex, body mass, symptom onset, delay in gastric emptying, and gastroparesis severity // *Gastroenterology*. — 2011. — Vol. 140. — P. 101–115.

Parkman H.P., Gonlachanvit S., Hsu C-W. et al. Effect of altering gastric emptying on postprandial glucose following a physiologic meal in type II diabetic patients // *Dig. Dis. Sci.* — 2003. — Vol. 48. — P. 488.

Parkman H.P., Harris A.D., Krevsky B. et al. Gastroduodenal motility and dysmotility: update on techniques available for evaluation // *Am. J. Gastroenterol.* — 1995. — Vol. 90. — P. 869.

Parkman H.P., Jacobs M.R., Mishra A. et al. Domperidone treatment for gastroparesis: demographic and pharmacogenetic characterization of clinical efficacy and side-effects // *Dig. Dis. Sci.* — 2011. — Vol. 56. — P. 115–124.

Parkman H.P., Miller M.A., Trate D.M. et al. Effect of gastric acid suppressants on human gastric motility // *Gut*. — 1998. — Vol. 42. — P. 243.

Parkman H.P., Misra A., Jacobs M. et al. Clinical response and side effects of metoclopramide: associations with clinical, demographic, and pharmacogenetic parameters // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 46. — P. 494–503.

Parkman H.P., Schwartz S.S. Esophagitis and other gastrointestinal disorders associated with diabetic gastroparesis // *Arch. Intern. Med.* — 1987. — Vol. 147. — P. 1477.

Parkman H.P., Camilleri M., Ffrugia G. et al. Gastroparesis and functional dyspepsia: excerpts from the AGA/ANMS meeting // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2010. — Vol. 22. — P. 113–133.

Pasricha P.J., Pehlivanov N.D., Gomez G. et al. Changes in the gastric enteric nervous system and muscle: a case report on two patients with diabetic gastroparesis // *BMC Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 8. — P. 21.

Pasricha P.J., Schuster M.M., Saudek C.D. et al. Cyclic vomiting: association with multiple homeostatic abnormalities and response to ketorolac // *Am. J. Gastroenterol.* — 1996. — Vol. 91. — P. 2228.

Patanwala A.E., Amini R., Hays D.P. et al. Antiemetic therapy for nausea and vomiting in the emergency department // *J. Emerg. Med.* — 2010. — Vol. 39. — P. 330–336.

Pathikonda M., Sachdeva P., Malhotra N. et al. Gastric emptying scintigraphy: is four hours necessary? // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 46. — P. 209–215.

Patterson D., Abell T., Rothstein R. et al. A double-blind multicenter comparison of domperidone and metoclopramide in the treatment of diabetic patients with symptoms of gastroparesis // *Am. J. Gastroenterol.* — 1999. — Vol. 94. — P. 230–234.

Penning C., Vecht J., Masclee A.A. Efficacy of depot long-acting release octreotide therapy in severe dumping syndrome // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2005. — Vol. 22. — P. 963.

Perino L.E., Schuffler M.D., Mehta S.J. et al. Radiation-induced recurrent intestinal pseudoobstruction // *Gastroenterology*. — 1986. — Vol. 91. — P. 994.

Perkel M.S., Moore C., Hersh T. et al. Metoclopramide therapy in patients with delayed gastric emptying: a randomized, double-blind study // *Dig. Dis. Sci.* — 1979. — Vol. 24. — P. 662–666.

Perri F., Pastore M., Zicoletta A. et al. Gastric emptying of solids is delayed in celiac disease and normalizes after gluten withdrawal // *Acta Paediatr.* — 2000. — Vol. 89. — P. 921.

Petiakis I.E., Vrachassotakis N., Sciacca V. et al. Hyperglycemia attenuates erythromycin-induced acceleration of solid phase gastric emptying in idiopathic and diabetic gastroparesis // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1999. — Vol. 34. — P. 396.

Pfeiffer A., Holgl B., Kaess H. Effect of ethanol and commonly ingested alcoholic beverages on gastric emptying and gastrointestinal transit // *Clin. Investig.* — 1992. — Vol. 70. — P. 487–491.

Phillips W.T., Schwartz J.G. Decelerating gastric emptying: therapeutic possibilities in type 2 diabetes // *Diabet. Med.* — 1996. — Vol. 13. — P. S44.

Pitt H.A., Mann L.L., Berquist W.E. et al. Chronic intestinal pseudo-obstruction. Management with total parenteral nutrition and a venting enterostomy // *Arch. Surg.* — 1985. — Vol. 120. — P. 614–618.

Posthuma E.F., Warmerdam P., Chandie Shaw M.P. et al. Gastric outlet obstruction as a presenting manifestation of systemic lupus erythematosus // *Gut*. — 1994. — Vol. 35. — P. 841.

Prakash C., Lustman P.J., Freedland K.E. et al. Tricyclic antidepressants for functional nausea and vomiting: clinical outcome in 37 patients // *Dig. Dis. Sci.* — 1998. — Vol. 43. — P. 1951–1956.

Prakash C., Clouse R.E. Cyclic vomiting syndrome in adults: clinical features and response to tricyclic antidepressants // *Am. J. Gastroenterol.* — 1999. — Vol. 94. — P. 2855.

Pruzanski W., Huvos A.G. Smooth muscle involvement in primary muscle disease // *Arch. Pathol.* — 1967. — Vol. 83. — P. 229.

Punkkinen J. et al. Upper abdominal symptoms in patients with Type 1 diabetes: unrelated to impairment in gastric emptying caused by autonomic neuropathy // *Diabet. Med.* — 2008. — Vol. 25. — P. 570–577.

Quigley E.M., Hasler W.L., Parkman H.P. AGA technical review on nausea and vomiting // *Gastroenterology*. — 2001. — Vol. 120. — P. 263.

Ralphs D.N., Thomson J.P., Haynes S. et al. The relationship between the rate of gastric emptying and the dumping syndrome // *Br. J. Surg.* — 1978. — Vol. 65. — P. 637.

Rao A.S., Camilleri M. Review article: metoclopramide tardive dyskinesia // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2010. — Vol. 31. — P. 11–19.

Rao Y.M., Chaudhury A., Goyal R.K. Active and inactive pools of nNOS in the nerve terminals in mouse gut: implications for nitroergic neurotransmission // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2008. — Vol. 294. — P. G627–634.

Ray T.K., Mansell K.M., Knight L.C. et al. Long-term effects of dietary fiber on glucose tolerance and gastric emptying in noninsulin-dependent diabetic patients // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1983. — Vol. 37. — P. 376.

Rayner C.K., Samsom M., Jones K.L. et al. Relationships of upper gastrointestinal motor and sensory function with glycemic control // *Diabetes Care*. — 2001. — Vol. 24. — P. 371.

Regan P.T., Malagelada J.R., Dimagno E.P. et al. Postprandial gastric function in pancreatic insufficiency // *Gut*. — 1979. — Vol. 20. — P. 249.

Rentz A.M., Kahrilas P., Stanghellini V. et al. Development and psychometric evaluation of the patient assessment of upper gastrointestinal symptom severity index (PAGISYM) in patients with upper gastrointestinal disorders // *Qual. Life Res.* — 2004. — Vol. 13. — P. 1737–1749.

Revicki D.A., Rentz A.M., Dubois D. et al. Development and validation of a patient-assessed gastroparesis symptoms severity measure: the Gastroparesis Cardinal Symptom Index // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2003. — Vol. 18. — P. 141.

Revicki D.A., Rentz A.M., Dubois D. et al. Gastroparesis Cardinal Symptom Index (GCSI): development and validation of a patient reported assessment of severity of gastroparesis symptoms // *Qual. Life Res.* — 2004. — Vol. 13. — P. 833.

Revicki D.A., Rentz A.M., Tack J. et al. Responsiveness and interpretation of a symptom severity index specific to upper gastrointestinal disorders // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2004. — Vol. 2. — P. 769.

Rhodes J.B., Robinson R.G., McBride N. Sudden onset of slow gastric emptying of food // *Gastroenterology*. — 1979. — Vol. 77. — P. 569.

Richards R.D., Davenport K., McCallum R.W. The treatment of idiopathic and diabetic gastroparesis with acute intravenous and chronic oral erythromycin // *Am. J. Gastroenterol.* — 1993. — Vol. 88. — P. 203–207.

Rigaud D., Bedig G., Merrouche M. et al. Delayed gastric emptying in anorexia nervosa is improved by completion of a renutrition program // *Dig. Dis. Sci.* — 1988. — Vol. 33. — P. 919.

Rubinoff M.J., Piccione P.R., Holt P.R. Clonidine prolongs human small intestine transit time: use of lactulose-breath hydrogen test // *Am. J. Gastroenterol.* — 1989. — Vol. 84. — P. 36.

Russell M.K., Mueller C. Nutrition screening and assessment // *The A.S.P.E.N. Nutrition Support Core Curriculum: A Case-Base Approach — The Adult Patient* / Ed. M.M. Gottschlich. — Silver Spring, MD: American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, 2007. — P. 168.

Saad R.J., Chey W.D. Review article: current and emerging therapies for functional dyspepsia // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2006. — Vol. 24. — P. 475–92.

Salehi M., Aulinger B.A., D'Alessio D.A. Targeting beta-cell mass in type 2 diabetes: promise and limitations of new drugs based on incretins // *Endocr. Rev.* — 2008. — Vol. 29. — P. 367–379.

Salerno N., Grey N. Myxedema pseudoobstruction // *AJR Am. J. Roentgenol.* — 1978. — Vol. 130. — P. 175.

Samsom M., Bharucha A., Gerich J. et al. Diabetes mellitus and gastric emptying: questions and issues in clinical practice // *Diabetes Metab. Res. Rev.* — 2009. — Vol. 6. — P. 502–514.

Samsom M., Salet G.A.M., Roelofs J.M.M. et al. Compliance of the proximal stomach and dyspeptic symptoms in patients with type 1 diabetes mellitus // *Dig. Dis. Sci.* — 1995. — Vol. 40. — P. 2037.

Samsom M., Vermeijden J.R., Smout A.J. et al. Prevalence of delayed gastric emptying in diabetic patients and relationship to dyspeptic symptoms: a prospective study in unselected diabetic patients // *Diabetes Care*. — 2003. — Vol. 26. — P. 3116.

Sanaka M., Anjiki H., Tsutsumi H. et al. Effect of cigarette smoking on gastric emptying of solids in Japanese smokers: a crossover study using the ¹³C-octanoic acid breath test // *J. Gastroenterol.* — 2005. — Vol. 40. — P. 578–582.

Sanders M.K. Bezoars: from mystical charms to medical and nutritional management // *Pract. Gastroenterol.* — 2004. — Vol. XXVIII. — P. 37.

Sanger G.J., Lee K. Hormones of the gut-brain axis as targets for the treatment of upper gastrointestinal disorders // *Nat. Rev. Drug Discov.* — 2008. — Vol. 7. — P. 241–254.

Sarnelli G., Caenepeel P., Geypens B. et al. Symptoms associated with impaired gastric emptying of solids and liquids in functional dyspepsia // *Am. J. Gastroenterol.* — 2003. — Vol. 98. — P. 783–788.

Sarosiek I., Yates K.P., Abell T.L. et al. Interpreting symptoms suggesting gastroparesis in patients after gastric and esophageal surgeries // *Gastroenterology.* — 2011. — Vol. 140. — P. S-813.

Savant P., Das H.S., Desai N. et al. Comparative evaluation of the efficacy and tolerability of itoprid hydrochloride and domperidone in patients with non-ulcer dyspepsia // *JAPI.* — 2004. — Vol. 52. — P. 626–628.

Savoie-Collet C., Savoie G., Smout A. Determinants of transpyloric fluid transport: a study using combined real-time ultrasound, manometry, and impedance recording // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2003. — Vol. 285. — P. G1147–1152.

Sawhney M.S., Prakash C, Lustman P.J. et al. Tricyclic antidepressants for chronic vomiting in diabetic patients // *Dig. Dis. Sci.* — 2007. — Vol. 52. — P. 418–424.

Schuffler M.D., Baird H.W., Fleming C.R. et al. Intestinal pseudoobstruction as the presenting manifestation of small-cell carcinoma of the lung // *Ann. Intern. Med.* — 1983. — Vol. 98. — P. 129.

Schuffler M.D., Beagle R.G. Progressive systemic sclerosis of the gastrointestinal tract and hereditary hollow visceral myopathy: two distinguishable disorders of intestinal smooth muscle // *Gastroenterology.* — 1979. — Vol. 77. — P. 664.

Schuffler M.D., Bird T.D., Sumi M. et al. A familial neuronal disease presenting as intestinal pseudoobstruction // *Gastroenterology.* — 1978. — Vol. 75. — P. 889.

Schuffler M.D., Pope C.E. II. Studies of idiopathic intestinal pseudoobstruction. II. Hereditary hollow visceral myopathy: family studies // *Gastroenterology.* — 1977. — Vol. 73. — P. 339.

Schuffler M.D., Rohrmann C.A. Jr, Templeton F.E. The radiologic manifestations of idiopathic intestinal pseudoobstruction // *Am. J. Roentgenol. Radium. Ther. Nucl. Med.* — 1976. — Vol. 127. — P. 729.

Schuffler M.D., Rohrmann C.A., Chaffer R.G. et al. Chronic intestinal pseudoobstruction. A report of 27 cases and review of the literature // *Medicine.* — 1981. — Vol. 60. — P. 173.

Schwartz J.G., Green G.M., Guan D. et al. Rapid gastric emptying of a solid pancake meal in type II diabetic patients // *Diabetes Care.* — 1996. — Vol. 19. — P. 468.

Scott A.M., Kellow J.E., Eckersley G.M. et al. Cigarette smoking and nicotine delay postprandial mouth-cecum transit time // *Dig. Dis. Sci.* — 1992. — Vol. 37. — P. 1544–1547.

Shafer R., Prentiss R., Bond J. Gastrointestinal transit in thyroid disease // *Gastroenterology.* — 1984. — Vol. 86. — P. 852.

Shah V., Lyford G., Gores G., Farrugia G. Nitric oxide in gastrointestinal health and disease // *Gastroenterology.* — 2004. — Vol. 126. — P. 903–913.

Shivshanker K., Bennett R.W., Haynie T.P. Tumor-associated gastroparesis: correction with metoclopramide // *Am. J. Surg.* — 1983. — Vol. 145. — P. 221.

Sikora S.S., Mital B.R., Prasad K.R. et al. Functional gastric impairment in carcinoma of the pancreas // *Br. J. Surg.* — 1995. — Vol. 82. — P. 1112.

Silvers M., Kipnes V., Broadstone A. et al. Domperidone in the management of symptoms of diabetic gastroparesis: efficacy, tolerability, and quality-of-life outcomes in a multicenter controlled trial // *Clin. Ther.* — 1998. — Vol. 20. — P. 438–453.

Smith J.A., Beattie D.T., Marquess D. et al. The in vitro pharmacological profile of TD-5108, a selective 5-HT(4) receptor agonist with high intrinsic activity // *Naunyn Schmiedeberg Arch. Pharmacol.* — 2008. — Vol. 378. — P. 125–137.

Smout M.D., Arrermans Ph.D. *Normal and Disturbed Motility of the Gastrointestinal Tract.* — Petersfield: Wrightson Biomedical Publishing Ltd., 1992.

Snape Jr W.J., Battle W.M., Schwartz S.S. et al. Metoclopramide to treat gastroparesis due to diabetes mellitus: a double-blind, controlled trial // *Ann. Intern. Med.* — 1982. — Vol. 96. — P. 444–446.

Sodhi N., Camilleri M., Camoriano J.K. et al. Autonomic function and motility in intestinal pseudoobstruction caused by paraneoplastic syndrome // *Dig. Dis. Sci.* — 1989. — Vol. 34. — P. 1937.

Sodhi S.S., Guo J-P., Maurer A.H. et al. Gastroparesis after combined heart and lung transplantation // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2002. — Vol. 34. — P. 34.

Soffer E., Abell T., Lin Z. et al. Review article: gastric electrical stimulation for gastroparesis — physiological foundations, technical aspects and clinical implications // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2009. — Vol. 30. — P. 681–694.

Soykan I., Sarosiek I., McCallum R.W. The effect of chronic oral domperidone therapy on gastrointestinal symptoms, gastric emptying, and quality of life in patients with gastroparesis // *Am. J. Gastroenterol.* — 1997. — Vol. 92. — P. 976–980.

Soykan I., Sivri B., Sarosiek I. et al. Demography, clinical characteristics, psychological profiles, treatment and longterm follow-up of patients with gastroparesis // *Dig. Dis. Sci.* — 1998. — Vol. 43. — P. 2398–2404.

Spiro R.K., Kysilewskyj R.M. Iatrogenic ileus secondary to medication // *J. Med. Soc. N. J.* — 1973. — Vol. 70. — P. 565.

Stacher G., Lenglinger J., Bergmann H. et al. Gastric emptying: a contributory factor in gastro-oesophageal reflux activity? // *Gut.* — 2000. — Vol. 47. — P. 661.

Stanghellini V., Camilleri M., Malagelada J.-R. Chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction: clinical and intestinal manometric findings // *Gut.* — 1987. — Vol. 28. — P. 5.

Stanghellini V., Tosetti C., Paternico A. et al. Risk indicators of delayed gastric emptying of solids in patients with functional dyspepsia // *Gastroenterology.* — 1996. — Vol. 110. — P. 1036–1042.

Summers R.W., Anuras S., Green J. Jejunal manometry patterns in health, partial intestinal obstruction, and pseudo-obstruction // *Gastroenterology.* — 1983. — Vol. 85. — P. 1290.

Summers R.W., Karacis J.J., Anuras S. Pseudo-obstruction syndrome in multiple sclerosis // *J. Gastrointest. Motil.* — 1991. — Vol. 3. — P. 144.

Szarka L.A., Camilleri M., Vella A. et al. A stable isotope breath test with a standard meal for abnormal gastric emptying of solids in the clinic and in research // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2008. — Vol. 6. — P. 635–643.

Szmukler G.I., Young G.P., Lichtensein M. et al. A serial study of gastric emptying in anorexia and bulimia // *Aust. N. Z. J. Med.* — 1990. — Vol. 20. — P. 220.

Tache Y. Cyclic vomiting syndrome: the corticotrophin-releasingfactor hypothesis // *Dig. Dis. Sci.* — 1999. — Vol. 44, N 8. — Suppl. — P. 79S.

Tack J., Bisschops R., Sarnelli G. Pathophysiology and treatment of functional dyspepsia // *Gastroenterology.* — 2004. — Vol. 127. — P. 1239–1255.

Tack J., Demedts I., Dehondt G. et al. Clinical and pathophysiological characteristics of acute-onset functional dyspepsia // *Gastroenterology*. — 2002. — Vol. 122. — P. 1738–1747.

Tack J., Depoortere I., Bisschops R. et al. Influence of ghrelin on gastric emptying and meal-related symptoms in idiopathic gastroparesis // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2005. — Vol. 22. — P. 847–853.

Tack J., Lee K.J. Pathophysiology and treatment of functional dyspepsia // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2005. — Vol. 39, N 5. — Suppl. 3. — P. S211–216.

Tack J. Update on Functional Dyspepsia; Ganaton Regional Advisory Board Meeting. — Thailand 2010. — Vol. 2. — P. 1–15.

Taguchi T., Ikeda K., Shono T. et al. Autonomic innervation of the intestine from a baby with megacystis microcolon intestinal hypoperistalsis syndrome. I. Immunohistochemical study // *J. Pediatr. Surg.* — 1989. — Vol. 24. — P. 1264.

Takahashi T., Nakamura K., Itoh H. et al. Impaired expression of nitric oxide synthase in gastric myenteric plexus of spontaneously diabetic rats // *Gastroenterology*. — 1997. — Vol. 113. — P. 1535.

Takahashi T. Acupuncture for functional gastrointestinal disorders // *J. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 41. — P. 8–17.

Takaki M., Nakayama S., Misawa H. et al. In vitro formation of enteric neural network structure in a gut-like organ differentiated from mouse embryonic stem cells // *Stem Cells*. — 2006. — Vol. 24. — P. 1414–1420.

Talley N.J., Young L., Bytzer P. et al. Impact of chronic gastrointestinal symptoms in diabetes mellitus on health-related quality of life // *Am. J. Gastroenterol.* — 2001. — Vol. 96. — P. 71–76.

Taylor P. Atropine, scopolamine, and related antimuscarinic drugs // *Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics*. 6th ed. / Eds A.G. Gilman, L.S. Goodman, T.W. Rall, F. Murad. — New York: MacMillan, 1985. — P. 136.

Testoni P.A., Bagnolo F., Masci E. et al. Different interdigestive antroduodenal motility patterns in chronic antral gastritis with and without *Helicobacter pylori* infection // *Dig. Dis. Sci.* — 1993. — Vol. 38. — P. 2255.

Thomas F.B., Caldwell J.H., Greenberger N.J. Steatorrhea in thyrotoxicosis. Relation to hypermotility and excessive dietary fat // *Ann. Intern. Med.* — 1973. — Vol. 78. — P. 669.

Thumshirn M., Bruninga K., Camilleri M. Simplifying the evaluation of postprandial antral function in patients with suspected gastroparesis // *Am. J. Gastroenterol.* — 1997. — Vol. 92. — P. 1496.

Thumshirn M., Camilleri M., Hanson R.B. et al. Gastric mechanosensory and lower esophageal sphincter function in rumination syndrome // *Am. J. Physiol.* — 1998. — Vol. 275. — P. G314.

Tjeerdsma H.C., Smout A.J.P.M., Akkermans L.M.A. Voluntary suppression of defecation delays gastric emptying // *Dig. Dis. Sci.* — 1993. — Vol. 38. — P. 832.

Tobi M., Holtz T., Carethers J. et al. Delayed gastric emptying after laparoscopic anterior highly selective and posterior truncal vagotomy // *Am. J. Gastroenterol.* — 1995. — Vol. 90. — P. 810.

Tobin M.V., Fisker R.A., Diggory R.T. et al. Orocaecal transit time in health and in thyroid disease // *Gut*. — 1989. — Vol. 30. — P. 26.

Tosetti C., Corinaldesi R., Stanghellini V. et al. Gastric emptying of solids in morbid obesity // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* — 1996. — Vol. 20. — P. 200.

Tosetti C., Stanghellini V., Tucci A. et al. Gastric emptying and dyspeptic symptoms in patients with nonautoimmune fundic atrophic gastritis // *Dig. Dis. Sci.* — 2000. — Vol. 45. — P. 252.

Trus T.L., Richardson W.S., Branum G.D. et al. Complications of laparoscopic paraesophageal hernia repair // *J. Gastrointest. Surg.* — 1997. — Vol. 1. — P. 221.

Tucci A., Corinaldesi R., Stanghellini V. et al. Helicobacter pylori infection and gastric function in patients with chronic idiopathic dyspepsia // *Gastroenterology.* — 1992. — Vol. 103. — P. 768.

Ueno N., Inui A., Asakawa A. et al. Erythromycin improves glycaemic control in patients with type II diabetes mellitus // *Diabetologia.* — 2000. — Vol. 43. — P. 411.

Usami A., Mizukami Y., Onji M. Abnormal gastric motility in liver cirrhosis: roles of secretin // *Dig. Dis. Sci.* — 1998. — Vol. 43. — P. 2392.

Van Bronswijk H., Dubois E.A., Pijl H., Cohen A.F. New drugs; exenatide and sitagliptin // *Ned. Tijdschr. Geneesk.* — 2008. — Vol. 152. — P. 876–879.

Van Thiel D.H., Gavaler J.S., Schade R.R. et al. Cytomegalovirus infection and gastric emptying // *Transplantation.* — 1992. — Vol. 54. — P. 70.

Van Vlem B., Schoonjans R., Vanholder R. et al. Delayed gastric emptying in dyspeptic chronic hemodialysis patients // *Am. J. Kidney Dis.* — 2000. — Vol. 36. — P. 962.

Vassallo M., Camilleri M., Caron B.L. et al. Gastrointestinal motor dysfunction in acquired selective cholinergic dysautonomia associated with infectious mononucleosis // *Gastroenterology.* — 1991. — Vol. 100. — P. 252.

Vassallo M., Camilleri M., Caron B.L. et al. Postinfectious gastroparesis related to autonomic failure: a case report // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2006. — Vol. 18. — P. 162–167.

Vella A., Bock G., Giesler P.D. et al. Effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibition on gastrointestinal function, meal appearance, and glucose metabolism in type 2 diabetes // *Diabetes.* — 2007. — Vol. 56. — P. 1475–1480.

Vella A., Lee J.S., Camilleri M. et al. Effects of pramlintide, an amylin analogue, on gastric emptying in type 1 and 2 diabetes mellitus // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2002. — Vol. 14. — P. 123–131.

Venkatesh V., Kulkarni K. Itopride and Pantoprazole Outcomes in Diabetic Gastroparesis Trial (IPOD Trial) // *J. Indian Med. Assoc.* — 2008. — Vol. 6. — P. 34–35.

Vinik A.I., Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy // *Circulation.* — 2007. — Vol. 115. — P. 387–397.

Vinograd I., Mogle P., Lernau O.Z. et al. Megacystis-microcolon-intestinal hypoperistalsis syndrome // *Arch. Dis. Child.* — 1984. — Vol. 59. — P. 169.

Vittal H., Farrugia G., Gomez G., Pasricha P.J. Mechanisms of disease: the pathological basis for gastroparesis — a review of experimental and clinical studies // *Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.* — 2007. — Vol. 4. — P. 336–346.

Vogel S.B., Hocking M.P., Woodward E.R. Clinical and radionuclide evaluation of Roux-en-Y diversion for postgastrectomy dumping // *Am. J. Surg.* — 1988. — Vol. 155. — P. 57.

Wang C.P., Kao C.H., Chen W.K. et al. A single-blinded, randomized pilot study evaluating effects of electroacupuncture in diabetic patients with symptoms suggestive of gastroparesis // *J. Altern. Complement. Med.* — 2008. — Vol. 14. — P. 833–839.

Wang L. Clinical observation on acupuncture treatment in 35 cases of diabetic gastroparesis // *J. Tradit. Chin. Med.* — 2004. — Vol. 24. — P. 163–165.

Wang T.F., Liu Y.H., Chu C.C. et al. Low-dose haloperidol prevents post-operative nausea and vomiting after ambulatory laparoscopic surgery // *Acta Anaesthesiol. Scand.* — 2008 Feb. — Vol. 52, N 2. — P. 280–284.

Wasdholtz B.D., Anderson A.E. Gastrointestinal symptoms in anorexia nervosa: a prospective study // *Gastroenterology.* — 1990. — Vol. 98. — P. 1415.

Watkins C.C., Sawa A., Jaffrey S. et al. Insulin restores neuronal nitric oxide synthase expression and function that is lost in diabetic gastropathy // *J. Clin. Invest.* — 2000. — Vol. 106. — P. 373–384.

Watkins P.J., Buxton-Thomas M.S., Howard E.R. Long-term outcome after gastrectomy for intractable diabetic gastroparesis // *Diabet. Med.* — 2003. — Vol. 20. — P. 58–63.

Wegener M., Adamek R.J., Wedmann B. et al. Gastrointestinal transit through esophagus, stomach, small and large intestine in patients with progressive systemic sclerosis // *Dig. Dis. Sci.* — 1994. — Vol. 39. — P. 2209.

Weston S., Thumshirn M., Wiste J. et al. Clinical and upper gastrointestinal motility features in systemic sclerosis and related disorders // *Am. J. Gastroenterol.* — 1998. — Vol. 93. — P. 1085.

Whitson B.A., Kandaswamy R., Sutherland D.E.R. Diabetic gastroparesis associated bezoar resolution via cola-lysis // *Clin. Transplant.* — 2008. — Vol. 22. — P. 242–244.

Wright R.A., Swan P. Gastric emptying in achalasia // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1991. — Vol. 26. — P. 798.

Yoshida M.M., Schuffler M.D., Sumi S.M. There are no morphologic abnormalities of the gastric wall or abdominal vagus in patients with diabetic gastroparesis // *Gastroenterology.* — 1988. — Vol. 94. — P. 907.

Yukioka H., Rosen M., Evans K.T. et al. Gastric emptying and small bowel transit times in volunteers after intravenous morphine and nalbuphine // *Anaesthesia.* — 1987. — Vol. 42. — P. 704.

Zeniba T., Fujii K., Fujii Y. et al. Effect of Dogmathyl (sulpiride) on gastric movement and gastrin mucosal blood flow // *Proc. 5th Congress New Drug Treatment.* — Osaka: Fujisawa Pharmaceutical Co., 1968. — P. 48–59.

Глава 6

Диспепсия, понятие синдрома функциональной диспепсии

Одной из самых распространенных жалоб у больных с патологией ЖКТ являются диспептические жалобы, являющиеся визитной карточкой функциональных заболеваний ЖКТ (Parkman H.P., Camilleri M., Farrugia G. et al., 2010; Tack J., Masaoka T., Janssen P., 2011). В ежедневной клинической практике с симптомами диспепсии встречаются не только гастроэнтерологи, но и врачи других специальностей, при этом статистически доказано, что лишь у меньшей части пациентов симптомы объясняются органической патологией (Kim J.S., Lee K.J., 2004; Ghoshal U.C., Singh R., 2011; Miwa H., Ghoshal U.C., 2012).

Сам термин «диспепсия» (*диспептический синдром*, от греч. — «плохое пищеварение») определяется как комплекс симптомов дискомфорта, связанного с приемом пищи или опорожнением кишечника, свидетельствующий о нарушении пищеварительной функции желудка (*желудочная диспепсия*) или кишечника (*кишечная диспепсия*). Как правило, под термином «желудочная диспепсия» объединяются такие симптомы, как отрыжка, срыгивание, тяжесть в эпигастрии, чувство ускоренного насыщения, тошнота, рвота, икота. Они наблюдаются не только при различной патологии желудка, но и при заболеваниях других органов и систем (ЦНС, эндокринной, гепатобилиарной, выделительной и др.). Кишечная диспепсия — синдром, сопровождающий патологию кишечника, включает такие симптомы, как диарея, запор и метеоризм.

Кроме того, копрологически ранее выделялись *бродильная* и *гнилостная диспепсия*, которые характеризовались соответствующими симптомами нарушений деятельности ЖКТ и копрологическими признаками.

Заболевания органов ЖКТ довольно часто сопровождаются нарушением процессов пищеварения и всасывания, в основе которых в большинстве случаев лежит недостаточная функциональная активность желудка, поджелудочной железы, кишечника и печени. Причем развитие мальдигестии связано не только с нарушением продукции СК и пепсина в желудке или ферментов поджелудочной железы, например при атрофическом гастрите или хроническом панкреатите, но и при вторичной ферментной недостаточности, развивающейся за счет инактивации ферментов (избыточное закисление ДПК при гиперхлоргидрии, недостаточный синтез и секреция бикарбоната поджелудочной железой, печенью, ДПК). Причина также может быть в разведении концентрации ферментов в просвете кишки, быстром транзите кишечного содержимого, нарушении смешивания ферментов с химусом при дискинезиях желудка и тонкой кишки. Пищеварительные ферменты обеспечивают нормальное расщепление и усвоение продуктов питания, которые исторически привычны для данной группы населения. Отклонение в химической структуре пищи, ее несоответствие естественному ферментному набору организма приводит к нарушению пищеварения. Нарушить пищеварение может и банальное переедание — *алиментарная диспепсия*. Кроме того, явления мальдигестии могут быть связаны с неадекватной активизацией ферментов, в частности липазы поджелудочной железы, при билиарной недостаточности (хронические гепатиты, холецистит, дисфункция ЖВП).

Большое значение в появлении симптомов диспепсии имеет вовлечение в патогенез моторных расстройств, как вторичных, на фоне органической патологии, так и первичных при нарушении нейрогуморальной регуляции деятельности ЖКТ, и в первую очередь ее чувствительного и моторного аппаратов. Так, диспептические жалобы (рис. 6.1) при синдроме *функциональной диспепсии* (ФД), связанной в первую очередь с первичными регуляторными расстройствами, которая будет подробно рассмотрена ниже, в том числе часто сочетающейся с хроническим гастритом, возникают у больных с нарушенной аккомодацией желудка и замедлением эвакуации содержимого желудка в двенадцатиперстную кишку (Gilja O.N. et al., 1996; Stanghellini V., 1999) в условиях гиперсенситивности, в том числе к СК и определенной пище (Mullan A., 1994; Feinle C., 1998). ФД — наиболее распространенная причина жалоб на расстройство функции желудка без признаков органической патологии, выявляемой при эндоскопической процедуре (Talley N.J., Stanghellini V. et al., 1999).

Нарушение моторики желудка, особенно замедление его эвакуаторной функции — гастропарез, могут вызвать также некоторые патологические состояния ЖКТ (ЯБ, последствия операции на желудке) и других систем организма (сахарный диабет, амилоидоз, склеродермия и др.) (см. гл. 5).

В международных консенсусах по проблеме хеликобактерной инфекции Маастрихт-III–IV рассматриваются такие патологические состояния, как *диспепсия неуточненной этиологии (неисследованная диспепсия)*.

Общеизвестно, что многие пациенты с наличием симптомов желудочной диспепсии оказываются инфицированными *H. pylori* при отсутствии язвенных дефектов СОЖ и ДПК, признаков атрофии слизистой желудка, предопухолевой и опухолевой патологии. Эрадикационная терапия в большинстве



Рис. 6.1. Основные клинические признаки, характеризующие понятие «функциональная диспепсия» по критериям Рим III

случаев оказывается эффективной для купирования клинических проявлений диспепсии. В этой связи на определенном этапе ведения данных пациентов допустима особая тактика, которая себя оправдала, в том числе экономически, у молодых пациентов без наличия так называемых тревожных симптомов и в регионах с высокой распространенностью *H. pylori* ($\geq 20\%$). Суть ее в том, что при наличии симптомов диспепсии как таковой у означенной категории пациентов рекомендовано применять стратегию «test and treat» (диагностировать *H. pylori* и проводить эрадикацию) без эндоскопического обследования больных. Еще раз подчеркнем — в регионах с высокой распространенностью *H. pylori*.

Данная стратегия включает в себя неинвазивные тесты [мочевинный дыхательный тест (МДТ) и исследование кала на наличие антигенов с применением моноклональных антител] для выявления *H. pylori*, которые проводятся пациентам с признаками диспепсии, а также лечение, если инфекция была обнаружена. Это позволяет быстро добиться в большинстве случаев клинического эффекта при минимуме затрат и трудностей проведения эндоскопического исследования, включая психологический и физический дискомфорт для пациентов. Стратегия «test and treat» показана в случаях, когда риск РЖ ничтожен. Однако следует учитывать, что данная тактика в популяциях с низкой распространенностью *H. pylori* менее точна.

В группах пациентов с высоким риском развития РЖ (локально установленный возрастной порог или наличие «тревожных» симптомов) применять стратегию «test and treat» не рекомендуется. В этом случае более предпочтительным является проведение традиционного эндоскопического исследования с последующим взятием биопсийного материала.

Расстройство моторики желудка редко остается изолированным, вызывая соответствующие реакции со стороны тонкой кишки, билиарного аппарата, поджелудочной железы. Так, при вторичной дисфункции желчного пузыря и/или сфинктера Одди, особенно при сочетании с дискинезией ДПК, нарушается смешивание ферментов с химусом. Это приводит к нарушению полноценного контакта ферментов, желчи и пищевого субстрата, нарушению активации энтерокиназы, гидролаз поджелудочной железы. Ухудшает ситуацию дефицит желчных кислот и низкое рН среды, развивающееся вследствие недостатка

бикарбонатов, выделяемых с желчью и секретом поджелудочной железы. Все это приводит к появлению соответствующих жалоб, объединенных понятием «диспепсия». Рассмотрим подробнее патологическое состояние функциональной диспепсии, непосредственно касающееся желудочной патологии.

6.1. ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ДИСПЕПСИЯ: ОПРЕДЕЛЕНИЕ, КЛАССИФИКАЦИЯ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭТИОПАТОГЕНЕЗ

В настоящее время для квалификации первичных, функциональных расстройств желудка введено понятие *функциональная диспепсия*, нозологическая единица заболеваний ЖКТ функциональной природы, отраженных в МКБ-10 шифрами К30 — *Диспепсия* или К31 — *Функциональные расстройства желудка*.

«Среди множества заболеваний, известных медицине, выделяется группа болезней, вызывающих у врачей трудности особого рода, которые связаны с тем, что у больных, несмотря на обилие жалоб и их упорство, не удается обнаружить морфологическую основу клинических симптомов. В отличие от органических эти заболевания принято называть функциональными» (Фролькис А. В., 1991).

Определение. Под функциональной диспепсией понимают комплекс симптомов, включающих в себя боли и чувство жжения в подложечной области, чувство переполнения в эпигастрии после еды и раннее насыщение, которые отмечаются у больного в течение 3 последних месяцев (при общей продолжительности жалоб не менее 6 мес) и которые не могут быть объяснены органическими заболеваниями, т.е. носящих функциональный характер (Task J., Talley N., Camilleri M. et al., 2006).

Патологическое состояние желудка, подпадающее под определение функциональной патологии, известно под терминами: раздраженный (возбудимый) желудок, неязвенная диспепсия, идиопатическая, эссенциальная, рентгенонегативная диспепсия, псевдоязвенный синдром, функциональный эпигастральный синдром, дискинезия желудка, невроз желудка, нервный желудок (Лурия Р. Ф., 1936; Рысс С. М., 1965; Пелешук А. П., Ногаллер А. П., Ревенок Е. Н., 1985; Фролькис А. В., 1991; Godart J., 1963).

Вопрос о функциональных заболеваниях ЖКТ имеет богатую историю, знающую периоды и расцвета, и практически абсолютного отрицания существования функциональных заболеваний ЖКТ в XVIII, XIX веке, в 50-е годы XX века. Причем данная ситуация наблюдалась как в нашей стране, так и за рубежом. Это не странно. Всегда, когда отсутствует морфологическое подтверждение, диагноз болезни считался и считается сомнительным и требует всестороннего скрупулезного анализа с привлечением всех возможных средств диагностики. Вместе с тем в конце XIX века, в добавление к морфологической концепции патологических процессов Г. Морганьи, К. Рокитанского, Р. Вирхова, пришла и функциональная теория. Данная теория, концепция *невроза* как причины многих функциональных нарушений в организме, и в первую очередь в ЖКТ, основывалась на исследованиях выдающихся физиологов И. П. Павлова,

И.М. Сеченова, И.Т. Курцына и др. (Комаров Ф.И. и др., 1988; Фролькис А.В., 1991). В начале второй половины XX века возобладало мнение о невозможности функциональных нарушений без органических. В настоящее время понятие функциональной патологии вновь возрождено и наполнено конкретным содержанием, соответствующим современному уровню медицинских знаний, концепции доказательной медицины.

Международная рабочая группа по изучению проблемы функциональных желудочно-кишечных расстройств, известная так же как постоянно действующий Комитет по функциональным заболеваниям ЖКТ, начавший свою работу в 1980 г., регулярное проведение заседаний с целью выработки согласительных документов начал с первого консенсуса, состоявшегося в 1988 г. в Риме.

Вопрос функциональной патологии желудка постоянно обсуждается в отечественной и зарубежной медицинской печати (Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Киприанис В.А., 2011; Шептулин А.А., 1997; 1999; 2003; 2012; Маев И.В. и др., 2010; Циммерман Я.С., 2003; Ливзан М.А., Осипенко М.Ф., 2012; Tack J., Talley N.J., Camilleri M. et al., 2006; Moayyedi P., Talley N.J., Fennerty M.V. et al., 2006; Tack J., Talley N.J., 2010 и др.).

ФД проявляется комплексом специфичных клинических симптомов и отвечает определенным критериям диагностики, установленным международными консенсусами по функциональной патологии (Рим I–III) (Tack J., Talley N.J., Camilleri M. et al., 2006). Вместе с тем функциональная патология, даже объединенная одной нозологической формой, неоднородна. Так, выделяется два основных вида ФД: синдром эпигастральной боли и постпрандиальный дистресс-синдром. Не исключено, что в дальнейшем указанные клинические формы будут рассматриваться как различная патология желудка, но в настоящее время они существуют в рамках одной нозологической единицы. Кроме того, весьма часто наблюдается перекрест, наложение симптомов ФД с такой сходной патологией, как ГЭРБ, СРК, идиопатический гастропарез, что создает трудности в диагностике, тактике ведения и лечении данной патологии (Tack J., Masaoka T., Janssen P., 2011).

Диагноз функциональных заболеваний ставится методом исключения в тех случаях, когда в результате проведенного обследования отсутствуют какие-либо органические, системные или метаболические заболевания, способные объяснить данные проявления (Пиманов С.И., Силивончик Н.Н., 2006).

Согласно решению согласительного совещания по функциональным расстройствам ЖКТ, состоявшегося в 1999 г. в Риме (Римские критерии II), *синдром функциональной диспепсии* наряду с аэрофагией и функциональной рвотой включен в группу функциональных гастродуоденальных расстройств (Talley T.J., Stanghellini V. et al., 1999). На последнем, третьем Римском консенсусе (2006) по функциональным заболеваниям органов пищеварения обсуждались новые данные о причинах и механизмах развития первичных функциональных гастроинтестинальных расстройств, достигнут прогресс в понимании взаимодействия физиологии пищеварительного тракта и психосоциальных факторов, разработаны эффективные методики, позволяющие выявлять моторные нарушения и состояние висцеральной чувствительности. Изменились некоторые критерии постановки диагноза и классификация

функциональных расстройств. Продолжением многолетнего труда должна стать разработка и внедрение в практику новых лекарственных препаратов, позволяющих увеличить эффективность терапии функциональных желудочно-кишечных расстройств, в том числе функциональной диспепсии.

Критерии функциональной диспепсии. Согласно Римским критериям-III, функциональная диспепсия представляет собой группу симптомов, относящихся к гастродуоденальной области, наблюдаемых при отсутствии каких-либо органических, системных или метаболических заболеваний, которые могли бы объяснить эти проявления (Tack J., Talley N.J., Camilleri M. et al., 2006). Спектр жалоб диспептического характера достаточно широк. Их скорректированные современные определения, приведены в табл. 6.1 (Tack J., Talley N.J., Camilleri M. et al., 2006)¹.

Таблица 6.1. Характеристика симптомов функциональной диспепсии

Симптом	Определение
Боль в эпигастральной области по срединной линии	Боль — субъективное неприятное ощущение, некоторые пациенты могут ощущать ее как повреждение тканей. Другие симптомы могут быть чрезвычайно беспокоящими, но не восприниматься пациентом как боль
Эпигастральное жжение	Жжение воспринимается как неприятное субъективное ощущение жара
Чувство полноты после еды	Неприятное ощущение, подобное чувству длительного нахождения пищи в желудке
Раннее насыщение	Ощущение переполнения желудка сразу после начала приема пищи и связанная с ним невозможность продолжать прием пищи

Диагностические критерии функциональной диспепсии включают в себя перечисленные жалобы при условии отсутствия данных об органической патологии, а также результаты, полученные при ЭГДС и морфологическом исследовании, которые могли бы объяснить появление указанных симптомов.

Жалобы, соответствующие современным критериям функциональной диспепсии, должны *наблюдаться у пациента не менее 3 мес за последние полгода до момента обращения за медицинской помощью*. Для разграничения функциональной диспепсии с СРК необходимо исключить связь перечисленных симптомов с актом дефекации, изменением частоты и консистенции стула. Манифестация диспептических симптомов в возрасте старше 40–45 лет, а также наличие симптомов тревоги (дисфагия, похудание, субфебрилитет, анемия, лейкоцитоз или примеси крови в кале) свидетельствуют о скрыто протекающем органическом, возможно опухолевом, заболевании органов ЖКТ, но нехарактерны для функциональной диспепсии и требуют дальнейшего тщательного обследования пациента с привлечением всех возможных инструментальных методов исследования.

Для выделения патофизиологического варианта течения и разработки конкретных вариантов для эффективного лечения данной патологии все симптомы функциональной диспепсии принято разделять на две категории:

- эпигастральная боль (epigastric pain), прежде — язвенноподобная форма, по Римским критериям-II;

¹ Согласно Римским критериям-III, тошнота, дискомфорт и вздутие в эпигастральной области, включенные в лист диспептических расстройств N. Talley и соавт., датированный 1999 г., в настоящее время выведены за рамки понятия «функциональная диспепсия».

- **постпрандиальный дистресс-синдром** — диспепсические симптомы, вызываемые приемом пищи, — **постпрандиальные диспепсические симптомы** (*meal-induced epigastric symptoms*), (прежде — дискинетическая форма, по Римским критериям-II).

Следует сказать, что выделение данных подгрупп на основании критериев, предложенных Римскими критериями-III, подтверждается генеральными популяционными исследованиями и вполне правомочны (Aro P., Talley N.J., Storskrubb T. et al., 2009). Так, в большом популяционном исследовании (1533 жителя сельских районов Италии) у 11% обследованных были выявлены признаки ФД. При этом обнаружено четкое разграничение между пациентами с болевым и дискинетическим¹ синдромами (по Римским критериям-III) (соответственно 48,2 и 67,5%). Перекрест (наложение) симптомов оказалось значительно ниже ожидаемого (15,8%), подтверждая правомочность такого деления Римскими критериями-III (Zagari R.M., Law G.R., Fuccio L. et al., 2010). Подобные результаты были обнаружены и при анализе 857 случаев ФД в клинике Бельгии, с той особенностью, что у данных пациентов часто обнаруживались такие дополнительные жалобы, как отрыжка, тошнота/рвота. Кроме того, бельгийские исследователи, анализируя психосоциальные показатели, выявили пять групп пациентов с различными вариантами болезни (по выраженности тревожности, депрессии и соматизации и пр.). Авторы считают, что принятие во внимание при постановке ФД только желудочных симптомов ведет к недооценке всех клинических проявлений данной функциональной патологии ЖКТ (Van Oudenhove L., Holvoet L., Vandenberghe J. et al., 2011).

Японскими исследователями были получены несколько иные результаты оценки Римских критериев-III и деления на подгруппы. Так, изучение применимости Римских критериев-III у 364 пациентов, у которых клинически предположительно имелась ФД, показало несоответствие по временному признаку: у многих пациентов появление симптомов ФД произошло меньше чем за 6 мес до постановки диагноза (в среднем за 4,6 мес). Кроме того, довольно часто обнаруживался перекрест симптомов между подгруппами и ГЭРБ (Manabe N., Naguma K., Hata J. et al., 2010).

Болевой синдром, характерный для функциональной диспепсии, проявляется периодическими болями или жжением (как минимум умеренной интенсивности) с частотой не менее 1 раза в неделю. Боль, не генерализованная, имеет четкую эпигастральную локализацию, не изменяется после дефекации и отхождения газов. Признаков нарушения функции желчного пузыря и сфинктера Одди не наблюдается. Дополнительными критериями служат: жгучий характер боли без ретростерального компонента, связь болевого синдрома с приемом пищи, *но не натощак или ночью, как при ЯБ!* Может также наличествовать сопутствующий постпрандиальный диспептический синдром, но не облегчающийся, как и боли после отхождения газов или дефекации.

Диагностическими критериями постпрандиального дистресс-синдрома являются возникающее несколько раз в неделю беспокоящее больного чув-

¹ Здесь и далее мы будем для краткости применять данную формулировку постпрандиального дистресс-синдрома, предложенную Римскими критериями-II.

ство полноты (тяжести в эпигастрии) после еды при приеме обычного объема пищи и (или) чувство быстрой насыщаемости, не дающее завершить прием пищи. Данные симптомы могут сопровождаться тошнотой, отрыжкой, ощущением вздутия в верхней части живота, а также эпигастральной болью.

Перекрест симптомов между подгруппами допустим, однако, по последним данным, выраженность его не так велика, как ожидалось (Choung R.S., Locke G.R. et al., 2007).

В случае невозможности дифференцировки преобладающей симптоматики в конкретный тип диагноз ФД может быть выставлен без уточнения варианта или определен как неклассифицируемый (Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л., 2011; van Kerkhoven L.A., Laheij R.J. et al., 2009; Brun R., Kuo B., 2010; Miwa H., Ghoshal U.C. et al., 2012).

В целом для любого из вариантов клинического течения ФД характерны нестабильность и быстрая динамика жалоб в сочетании с суточными и сезонными колебаниями.

Различные клинические варианты течения ФД, по-видимому, обусловлены различными патофизиологическими вариациями развития, а следовательно, требуют дифференцированной тактики лечения данной патологии — ИПП при болевом варианте или прокинетики при дискинетическом (Geeraerts B., Task J., 2008). Тем не менее к настоящему моменту этиопатогенетические аспекты формирования ФД продолжают активно изучаться.

На сегодняшний день предметом исследований является взаимосвязь ФД с другими заболеваниями ЖКТ, часто ассоциированными с данной патологией. В частности, у пациентов с ФД нередко выявляются клинические признаки таких заболеваний, как ГЭРБ и СРК. Такой «перекрест» симптоматики с трудно дифференцируемыми доминирующими симптомами усложняет задачу клинициста по верификации диагноза (Brun R., Kuo B., 2010). Наличие ГЭРБ или СРК не исключает диагноза ФД, а служит поводом для постановки нескольких самостоятельных диагнозов и применения соответствующей диагностической и терапевтической тактики (Буеверов А.О., Маев И.В. и др., 2010).

В прошлом симптом изжоги являлся одним из критериев диспепсии, однако в Римских критериях-III изжога была удалена из списка симптомов, характерных для ФД (Talley N.J., Ruff K. et al., 2008). Поэтому пациенты с доминирующей жалобой на изжогу имеют ГЭРБ как основной диагноз. Так, J. Keohane и E.M. Quigley (2007) отмечают сочетание симптомов ГЭРБ и ФД в 70%. По другим данным последних лет, проценты меньше, но также достаточно высокие: в Бельгии было показано, что 33,8% пациентов с ФД также имели симптоматику ГЭРБ (Piessevaux H., De Winter B. et al., 2009), в Турции — 29,4% (Kitapçioğlu G., Mandiracioglu A. et al., 2007), а в Южной Корее — 24,1% (Lee S.Y., Lee K.J. et al., 2009).

Исследование перекреста симптомов ГЭРБ и ФД, согласно Монреальским критериям для ГЭРБ и Римским критериям III для ФД, у 1076 пациентов с жалобами со стороны верхних отделов ЖКТ обнаружило симптомы ГЭРБ у 15,6% и ФД у 10,3%, с меньше чем 10% перекрестом между обеими категориями, при строгом соответствии диагностическим критериям, и 40%

наложение с использованием менее строгого подхода (Ohara S., Kawano T. et al., 2011).

Интересное исследование по перекресту симптомов ГЭРБ и ФД проведено китайскими коллегами у 186 пациентов с ФД (Xiao Y.L., Peng S., Tao J. et al., 2010). Авторы, проводя рН-метрическое исследование пищевода, обнаружили высокую частоту патологических кислотных забросов в пищевод у больных ФД — 31,7%. При этом у пациентов, предъявляющих жалобу на эпигастральное жжение как на преобладающий клинический симптом, данный показатель был еще выше (48,9%). Кислотосупрессивная терапия (рабепразол в дозе 10 мг два раза в день, в течение 28 суток) обнаружила у пациентов с ФД положительный результат в 63,4% случаев. При этом у больных с преобладающим симптомом жжения в эпигастрии результаты были еще отчетливее (85%).

Однако ни мониторинг рН, ни ответ на ИПП не позволяют отличить пациентов с болевой формой ФД от дискинетической, и случаи с перекрестной симптоматикой ФД и ГЭРБ также остаются трудной проблемой в клинической практике (Tack J., Masaoka T., Janssen P., 2011).

Сочетание ФД с СРК также довольно часто встречается в клинической практике, при этом довольно трудно дифференцировать наличие обоих заболеваний, так как боль в животе является основным симптомом как для ФД, так и СРК. В исследованиях взаимосвязи ФД и СРК последних лет результаты очень варьируются, что объясняется различными применяемыми диагностическими критериями (Римские критерии I/II/III), гетерогенными популяциями и социально-культурными аспектами. В Бельгии было выявлено, что 46% пациентов с ФД имели сочетание ФД с СРК, причем преимущественно лица женского пола (Corsetti M., Caenepeel P. et al., 2004), в Китае — 16,9–24,8% (Hu W.H., Wong W.M. et al., 2002; Wang A., Liao X. et al., 2008), в Южной Корее — 20,8% (Kim J.S., Lee K.J. et al., 2004). В недавнем метаанализе А.С. Ford и соавт. (2010) распространенность СРК у пациентов с синдромом диспепсии составила 37% [95% доверительный интервал (ДИ) 30–45%] по сравнению с 7% (95% ДИ 5–10%) у лиц без проявлений диспепсии. Суммарное ОШ для СРК у пациентов с диспепсией было равно 8 (95% ДИ 5,74–11,16) (Ford A.C., Marwaha A., Lim A., Moayyedi P.).

В целом данные об ассоциации ФД с ГЭРБ и СРК могут указывать на общие патофизиологические механизмы формирования этих заболеваний. Подтверждением тому являются данные многолетних наблюдений за пациентами с ФД или СРК, у которых имело место переключение симптоматики данных заболеваний с одного на другое (Halder S.L., Locke 3rd G. R., Schleck C.D. et al., 2007).

Интригующим вопросом является распространенность сопутствующих психических расстройств у пациентов с ФД. В шведском популяционном исследовании Р. Аго и соавт. (2009) было показано, что тревога (но не депрессия) часто ассоциирована с ФД. При этом интересно, что в данном исследовании только постпрандиальный дистресс-синдром, а не синдром эпигастральной боли имел связь с тревогой (Ago P., Talley N.J., 2009).

Диагноз функциональной диспепсии устанавливается, традиционно для функциональной патологии, после исключения заболеваний органиче-

ской природы, в частности ЯБЖ и ДПК, ГЭРБ, злокачественных опухолей, желчнокаменной болезни, хронического панкреатита и др. Безусловно, понятие функциональной диспепсии как первичной патологии не отрицает понятия *органической, вторичной, диспепсии*.

Вместе с тем к органической диспепсии за рубежом относят диспепсию при ЯБ и эрозивных поражениях желудка и ДПК, а к функциональной — диспепсию и при неэрозивном гастрите и гастродуодените. Такое объединение понятий диспепсии при гастрите, гастродуодените и функциональных нарушений в рамках одной классификационной ниши объясняется тем, что в настоящее время понятие «хронический гастрит» зарубежные клиницисты не употребляют, и оно стало чисто морфологическим понятием, которое, как правило, не сопровождается клиническими проявлениями. Если же у больного с ХГ морфологически возникают симптомы диспепсии, что наблюдается далеко не у каждого больного, это связано не с воспалительно-атрофическим процессом в желудке, а с присоединением секреторных или, чаще, дискинетических нарушений иной природы. Вместе с тем с данной постановкой вопроса согласны далеко не все гастроэнтерологи. Так, В.И. Симаненков предлагает выделять две формы функциональной диспепсии:

- диспепсию на основе дисрегуляторных двигательных расстройств желудка *sui generis* («синдром раздраженного, или вялого, желудка»);
- диспепсию на фоне хронического антрального хеликобактерного гастрита (в фазе обострения).

По сути, вторая форма диспепсии — это вторичная диспепсия хеликобактерной этиологии, при которой наблюдаются не только воспалительные изменения, но и функциональные нарушения, которые и дают клиническую картину диспепсии. Явления диспепсии здесь связаны с хеликобактерным поражением, ассоциированы с ним и, как правило, купируются при полноценно проведенной ЭТ. Первая же форма диспепсии — это и есть, собственно, первичная *функциональная* диспепсия, не связанная с какими-либо известными этиологическими факторами. — дисрегуляторная патология. При данной форме диспепсии, если и имеется хеликобактерный гастрит, что обнаруживается у большинства больных функциональной диспепсией (Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., 2010), то, как правило, ЭТ-терапия не дает эффекта или эффект слабо выражен.

По поводу целесообразности объединения понятий «хронический гастрит» и «функциональная диспепсия» в медицинском мире идет дискуссия (Циммерман Я.С., 2000; Шептулин А.А., 2003 и др.). Разумное решение проблемы найдено в Японии, где так же, как и в нашей стране, при наличии диспептических жалоб со стороны желудка ставится диагноз ХГ, но после Римских критериев II и III дополняется указанием на наличие или отсутствие синдрома диспепсии. Эти два диагноза не противоречат друг другу. ХГ — это морфологический диагноз, важный в плане прогноза и канцерпревенции, т.е. оценки изменений (стадии и степени атрофии, метаплазии, дисплазии) с точки зрения предраковых изменений (Ивашкин В.Т. и др., 2010; 2011; 2012). Диагноз диспепсии с указанием ее формы — диагноз клинический, указывающий на тот или иной механизм патогенеза и соответственно пред-

почтительный вариант терапии (Шептулин А.А., 2003; 2012). Найти данное рациональное решение японским исследователям помогло установление того факта, что у больных ХГ обнаружена корреляционная связь между тяжестью диспептических явлений и выраженностью нарушений моторно-эвакуаторной функции желудка.

В нашей стране, несмотря на то что диагнозу «функциональная диспепсия» уже больше 30 лет, существует проблема понимания диагноза «функциональная диспепсия» медицинским сообществом, что, к сожалению, несколько замедляет интеграцию современных алгоритмов обследования и лечения таких больных. Большинство практикующих врачей, главным образом врачей-терапевтов поликлинического звена, до сих пор не приняли концепцию о функциональной диспепсии, предпочитая пользоваться в своей работе «проверенным» диагнозом — «ХГ», а диагноз ФД крайне редок. Вместе с тем необходимо понимать, что если к врачу пришел пациент с определенными диспептическими жалобами или болью в эпигастрии, а органической патологии в желудке и ДПК не обнаруживается, то такому пациенту следует ставить диагноз ФД, что, безусловно, не исключает диагностики и ХГ (этиологической и морфологической).

Эпидемиология ФД. Столь повышенное внимание к вопросу функциональной патологии ЖКТ в целом, и в частности желудка и ДПК, объясняется широким распространением функциональных заболеваний на земном шаре в последнее время (см. рис. 6.2 на цветной вклейке). Так, распространенность функциональной диспепсии колеблется в зависимости от регионов на уровне 5–40% (Jones R.H., Lydeard S.E. et al., 1990; Talley N.J., 1992; 1999; El-Serag H.B., Talley N.J., 2004). Вместе с тем на цифры распространенности влияют многие факторы, и в первую очередь обширность критериев, их «либерализация», позволяющая расширить рамки патологии, квалифицируемой как ФД. Сужение критериев, произошедшее на Римском консенсусе III, по сравнению с Римскими критериями-II дает цифры распространенности в пределах 5–12%, что, по-видимому, более реально отображает ситуацию с ФД (El-Serag H.B., Talley N.J., 2004). Но нужно учитывать и тот факт, что лишь каждый второй-четвертый пациент с синдромом диспепсии обращается за медицинской помощью (Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., 2012).

Считалось, что у женщин функциональная диспепсия встречается в два раза чаще, чем у мужчин. Однако стоит отметить, что приводимые ранее в литературе данные о превалировании ФД у лиц женского пола в настоящее время ставятся под сомнение. По современным представлениям, показатели обнаружения ФД среди мужчин и женщин существенно не различаются, в отличие от других функциональных расстройств ЖКТ (Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., 2012).

Ежегодная заболеваемость синдромом диспепсии составляет около 1% (Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л., 2011). При этом пик приходится на возраст 35–45 лет (Буеверов А.О., Маев И. В и др., 2010). В последующем данный показатель снижается, но становится более стабильным (Барановский А.Ю., Щукина О.Б., 2001). Доля функциональных причин диспепсии среди всех случаев обращений по поводу диспептического синдрома в последнее время

достигает 60–67% (Шептулин А.А., 2003; Hotz J., 1992; Richter J., 1991; Misiewicz J.J., 1999).

Высокая распространенность ФД в сочетании с прямыми и косвенными издержками здравоохранения на диагностические по исключению органической патологии и длительные лечебные мероприятия включает рассматриваемое расстройство в структуру важнейших социально-экономических проблем (Ивашкин В.Г., Лапина Т.Л., 2011; Camilleri M., Dubois D. et al., 2005; Tack J., Masaoka T., Janssen P., 2011). Это обстоятельство фактически находит свое отражение в проблемах самолечения, абсентеизма и снижения трудоспособности населения (Camilleri M., Dubois D. et al., 2005; Suzuki H., Nishizawa T., Hibi T., 2006).

Кроме того, ФД — это та патология, которая, не являясь смертельно опасной, значительно снижает качество жизни (Aro P., Talley N.J., Agréus L. et al., 2011). Так, обе формы ФД отрицательно влияют на все области шкалы SF-36, исключая эмоциональную. Следует выделить также факт, что на шкалу физической боли влиял перекрест симптомов ФД с ГЭРБ и СРК, потенцируя отрицательное воздействие. Подобные результаты были получены японскими и корейскими авторами (Kaji M., Fujiwara Y., Shiba M. et al., 2010; Lee H.J., Lee S.Y., Kim J.H. et al., 2010). Причем последними авторами было обнаружено значимое снижение качества жизни при перекресте ФД с СРК. Худшими в последнем случае оказались и показатели шкалы депрессии. Высокий уровень тревожности и наличие нарушений сна у больных ФД выявили и американские исследователи, поставившие вопрос, что было первично — ФД с последующим нарушением сна или наоборот (Lacy B.E., Everhart K., Crowell M.D., 2011). О влиянии депрессии, хронической усталости и прочих факторов, приводящих к соматизации и снижению качества жизни больных ФД, говорят также исследования L. Van Oudenhove, J. Vandenberghe и соавт. (2011).

Этиология и патогенез синдрома функциональной диспепсии на сегодняшний день остаются до конца не ясными, многие вопросы спорны, имеется много противоречий.

В настоящее время этиопатогенез ФД рассматривается как сложный мультифакторный процесс с не до конца известными причинно-следственными связями. Считается, что комбинация физиологических, генетических, экологических и психологических факторов у пациента ведет к развитию моторных нарушений ЖКТ и, как следствие, к проявлению симптомов диспепсии (Drossman D.A., 2006; Brun R., Kuo B., 2010).

Этиологические факторы, ассоциированные с развитием ФД:

- генетическая предрасположенность;
- перенесенные острые желудочно-кишечные инфекции (пищевые токсикоинфекции);
- инфекция *H. pylori*;
- психосоциальные факторы;
- алиментарные факторы;
- курение и алкоголь.

Патофизиологические компоненты, ассоциированные с развитием ФД:

- кислотный фактор;

- висцеральная гиперчувствительность;
- нарушения гастродуоденальной моторики;
- замедление эвакуаторной функции желудка;
- нарушение адаптивной релаксации (релаксационной аккомодации) желудка, что приводит к нарушению распределения пищи внутри желудка и вызывает чувство быстрого насыщения;
- снижение частоты и амплитуды перистальтики желудка, нарушение антродуоденальной координации, ослабление постпрандиальной моторики антрального отдела;
- нарушения циклической активности желудка в межпищеварительном периоде — желудочная аритмия (тахи-, брадикастрия, антральная фибрилляция), ДГР.

Определенную роль в генезе ФД может иметь наследственный фактор. Установлено, что в возникновении данного заболевания может иметь значение полиморфизм гена *GN-β3*. Риск развития дискинетического варианта диспепсии (постпрандиального дистресс-синдрома) у лиц с генотипом *GN-β3* CC в 2 раза выше, чем у людей с генотипами TT или TC, при этом может нарушаться чувствительность рецепторов к нейротрансмиттерам, в частности 5-HT₄-рецепторов — к серотонину, активизирующим моторную функцию желудка, и замедляться опорожнение желудка (Holtmann G., Siffert W. et al., 2004; Holtmann G., Talley N.J., 2006). В более современных исследованиях была также отмечена связь развития ФД с полиморфизмом таких генов, как:

- *IL-17F 7488T* (Arisawa T., Tahara T. et al., 2007);
- фактор ингибирования миграции макрофагов *G-173C* (Tahara T., Arisawa T. et al., 2008);
- T779C холецистокинин-1 интрон 1 (Tahara T., Arisawa T. et al., 2009);
- циклооксигеназа-1 (ЦОГ-1) T-1676C (Arisawa T., Tahara T. et al., 2008).

Вместе с тем в последних исследованиях T. Oshima, S. Nakajima и соавт. (2010) *GNβ3 85TT* полиморфизм был связан только с явлениями абдоминальной боли. Кроме того, полиморфизм *TLR2* был обнаружен у больных ФД в ассоциации с пилорическим хеликобактером (Tahara T., Shibata T., Wang F. et al., 2010). Обнаружено также, что у гомозигот *TRPV1 315C* может быть тропность к гиперсенситизации верхних отделов ЖКТ (Tahara T., Shibata T., Nakamura M. et al., 2011), но это еще требует дальнейших исследований (Tack J., Masaoka T., Janssen P., 2011).

В последние годы зарубежными гастроэнтерологами было предложено выделять вариант ФД, этиологически ассоциированный с перенесенной острой пищевой токсикоинфекцией, — «постинфекционную ФД», имеющую место у 17–20% больных ФД (Sarnelli G., De Giorgi F. et al., 2010). Вместе с тем количество исследований, посвященных постинфекционной природе ФД, значительно меньше количества подобных работ по СРК (Spiller R.C., 2007).

Согласно результатам обследования 677 лиц, перенесших острый инфекционный гастроэнтерит (*Salmonella gastroenteritis*), было установлено, что за 1 год наблюдения у одного из семи пациентов развивалась постинфекционная ФД (Mearin F., Pérez-Oliveras M. et al., 2005). Факторами риска развития постинфекционной диспепсии, по мнению авторов, являлись: выраженность рвоты

и длительность болевого синдрома во время острой кишечной инфекции, а также женский пол пациентов.

Другое исследование (1300 обследованных) показало рост формирования постинфекционной ФД и постинфекционной СРК после заражения *Giardia lamblia* (Hanevik K., Hausken T. et al., 2007; Hanevik K., Dizdar V. et al., 2009). У пациентов после перенесения инфекции появились такие признаки ФД, как ускоренное насыщение, и регистрировалась замедленная желудочная эвакуация (Dizdar V., Gilja O.H., Hausken T., 2007).

Данных о патологических механизмах формирования постинфекционной ФД очень мало. Известно, что при анализе биоптата СОЖ у лиц с постинфекционной ФД имеются признаки активации иммунокомпетентных клеток (Т-лимфоциты и CD8⁺ клетки), а также нейроэндокринные изменения с увеличением высвобождения триптаза и гистамина, дисфункцией NO-зависимых нейронов, что, по-видимому, опосредованно приводит к нарушению аккомодации желудка и задержке его опорожнения (Tack J., Demedts I., Dehondt G. et al., 2002; Corsetti M., Tack J., 2002; Kindt S., Tertychnyy A., de Hertogh G. et al., 2009).

Неоднозначны и противоречивы данные об участии в этиологии функциональной диспепсии инфекции *H. pylori* (Veldhuyzen van Zanten S.J. O., 1997; Blum A.L., 1998; McColl K. 1998; Lam S.K., 1999; Talley N.J., 1999). По различным данным, микроорганизм выявляется до 87% пациентов с ФД, в два раза чаще, чем в контроле (до 40%) (Lambert J.R., 1993; Buckley M., O'Morain C., 1995). Эпидемиологические исследования не позволяют в настоящее время установить явную связь между *H. pylori* и синдромом функциональной диспепсии. Возможно, связь и имеется, только не во всей популяции пациентов с данной патологией.

Анализ взаимосвязи *H. pylori*, вызванным им воспалением, хеликобактерным гастритом, дуоденитом с гиперсенситивностью СОЖ и ДПК, как правило, не выявляет изменений в порогах чувствительности у НР-положительных и НР-отрицательных пациентов с функциональной диспепсией (Mearin F., DeRibot X. et al., 1995; Holtmann G., Talley N.J. et al., 1996). Однако при изучении взаимосвязи интенсивности иммунного ответа на *H. pylori* с порогом чувствительности желудка и ДПК к дистензионной боли (в ответ на раздувание резиновым баллоном, введенным в желудок или ДПК) у больных с функциональной диспепсией оказалось, что при более интенсивном иммунном ответе на инфекцию *H. pylori* имелся наиболее низкий порог чувствительности (Holtmann G., Goebell H. et al., 1995). Напротив, у больных с умеренным уровнем антител к *H. pylori* корреляции с риском развития функциональных расстройств желудка и ДПК не обнаружено (Thumshirn M., Camilleri M. et al., 1999).

Вероятно, у ряда пациентов с диспептическими явлениями дисмоторика желудка и ДПК может быть обусловлена инфекцией *H. pylori*. Известно, что данные микроорганизмы воздействуют на моторику желудка через систему цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-8), фактор некроза опухоли α (TNF- α), однако ЭТ имеет успех только у 20–30% пациентов с синдромом диспепсии. У последних после эрадикации *H. pylori* достоверно ускоряется процесс эвакуации пищи из желудка. По-видимому, это как раз те пациенты, у которых имелась вторичная, ассоциированная с *H. pylori* диспепсия.

Ранее существовало мнение, что ЭТ при функциональной диспепсии, ассоциированной с пилорическим хеликобактером, либо не вызывает исчезновения клинических проявлений диспепсии (Mario F. Di, Stefani N., 2003), либо не оказывает существенного влияния на болевой и диспептический синдромы у пациентов с ФД (Malfertheiner P., 2001). В этой связи стратегия «test and treat» у пациентов с ФД, ассоциированной с *H. pylori*, в Маастрихт-III носила лишь рекомендательный характер, в новом, четвертом консенсусе (Маастрихт IV), подтверждаясь современной доказательной базой, переходит на качественно иной уровень. Так, определено, что эрадикация *H. pylori* вызывает полное и длительное устранение симптомов ФД у 1 из 12 пациентов с ФД, инфицированных *H. pylori* с преимуществом по сравнению со всеми другими видами лечения (лучший результат среди всех известных методов лечения) и может быть рекомендована всем инфицированным больным. Однако следует помнить, что в каждом отдельном случае результат лечения предсказать довольно трудно, что может быть связано, по-видимому, с неоднородностью групп пациентов с ФД и различными ее вариантами в пределах каждой конкретной группы (синдром боли в эпигастральной области и постпрандиальный дистресс-синдром). При этом отмечено, что успешная эрадикация *H. pylori* может повышать, снижать или не изменять желудочную секрецию в зависимости от характера исходного поражения слизистой оболочки тела желудка или его антрального отдела (Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. et al., 2012). Во всех случаях терапия *H. pylori* приводит к разрешению воспалительного процесса и как минимум частичной коррекции нарушений желудочной секреции. При этом, несмотря на то что изменения секреции кислоты после лечения *H. pylori* представляют интерес, они не имеют доказанной клинической значимости и не могут влиять на принятие решения о лечении *H. pylori*.

Неоднозначность ситуации в том, что симптомы диспепсии могут существовать и как результат воздействия на функцию и структуру желудка *H. pylori* (в том числе на моторно-эвакуаторный механизм), и как самостоятельное состояние, возникающее вне всякой связи с инфекцией *H. pylori* (Буеверов А.О., Маев И.В. и др., 2010).

Кроме *H. pylori*, на роль причинного фактора моторно-сенситивных расстройств при функциональной диспепсии претендуют и вирусы. Описаны случаи развития гастропареза после перенесенной перед этим вирусной инфекции (вирусного гастроэнтерита) (Барановский А.Ю., Щукина О.Б., 2001).

Пациенты с ФД часто имеют нарушения психосоциального статуса, выражающиеся в наличии повышенного уровня тревожности, хронического стресса, депрессивности, снижения психологической адаптации, невротических и ипохондрических реакций. Отличительной особенностью является то, что все перечисленные симптомы тесно связаны с проявлениями ФД, нередко провоцируют их появление, исчезают после соответствующей медикаментозной коррекции или изменения обстановки, в которой находится больной.

Пациенты с функциональной диспепсией нередко указывают на наличие в прошлом сильных нервно-эмоциональных потрясений (Haug T.T. et al., 1995), а также хронического стресса. Так, R.M. Zagari и соавт. (2010) установлено, что страх потери работы приводил к появлению ФД у жителей сельской

местности в Италии, причем в равной степени болевого и дискинетического ее вариантов.

У пациентов с ФД в анамнезе чаще отмечаются элементы физического и сексуального насилия в детские и подростковые годы (Chen T.S., Lee Y.C. et al., 2006).

Острый стресс достоверно угнетает моторную активность желудка и ДПК (Stanghellini V., Malagelada J.R. et al., 1983; Hotz J., 1992 и др.). Однако при экспериментальном воспроизведении стрессовой ситуации, адекватных нервных и гуморальных ответах могут возникать как явления замедления гастродуоденальной эвакуации, так и отсутствие такого явления (Camilleri M., Malagelada J.R. et al., 1986). По-видимому, существует определенная разница между лабораторными условиями воспроизведения стресса и длительной застрессованностью в обычных условиях жизни человека (Talley N.J., Piper D.W., 1986; Hui W.M., Shui L.P., Lam S.K., 1991).

Так, E.J. Bennett, C. Piesse и соавт. (1998) предполагают, что упорное хроническое, длительное эмоциональное напряжение может увеличивать интенсивность и степень выраженности желудочно-кишечных, эмоциональных и прочих признаков синдрома функциональной диспепсии.

У больных с ФД часто определяется высокий уровень невротизации, тревожности, депрессивных состояний, ипохондрических реакций, соматовегетативных расстройств (Drossman D.A., Creed F.H. et al., 1995; Whitehead W.E., 1996). Результаты психиатрического обследования, больных функциональной диспепсией с применением шкал Бека и Гамильтона для оценки депрессии, проведенные О.З. Охлобыстиной (2007), показали, что у всех пациентов с ФД наблюдались психопатологические нарушения, укладывающиеся в картину соматоформного расстройства. У всех больных наблюдались признаки депрессии. При этом преобладали расстройства, которые считаются эквивалентами депрессии и тревоги, характеризующиеся как «депрессия без депрессии» или «маскированная депрессия». Однако все еще не ясно, являются ли эти отклонения причиной, результатом или побочными эффектами функциональной патологии ЖКТ (Talley N.J. et al., 1986).

Большое значение в формировании функциональной патологии играет и обилие негативной информации разного рода, так называемый информационный невроз, ставший обычным в развитых странах Запада. Имеет значение и напряженный характер работы.

В.И. Симаненков (1999) выделил следующие варианты функциональных расстройств пищеварительной системы.

- Центральные:
 - психогенные;
 - при депрессиях;
 - нейрогенные (в рамках соматоформной вегетативной дисфункции).
- Периферические:
 - первичные;
 - вторичные (сопутствующие).
- Ятрогенные:
 - информационные;

- медикаментозные;
- послеоперационные.

Выделяя вышеперечисленные варианты функциональных расстройств ЖКТ, автор указывает, что 70–95% пациентов с разбираемой патологией имеют личностные расстройства, сопровождающиеся эмоциональными нарушениями с обязательным включением вегетативной дисфункции, изменениями нейрогуморальной регуляции и сдвигами в состоянии висцеральных систем. Причем личностные нарушения при функциональной патологии ЖКТ, и в частности при функциональной диспепсии, не обладают специфичностью. Различают следующие виды личностных нарушений:

- тревожные;
- тревожно-фобические;
- тревожно-депрессивные;
- навязчивые;
- соматоформные-ипохондрические;
- неврастенические.

Происхождение и патогенетическая роль данных нарушений могут быть различными, а ответа на вопрос, почему при одинаковых психологических нарушениях возникают разные проявления, в настоящее время нет. По мнению В.И. Симаненкова, это может быть исходная, врожденная или приобретенная функциональная неполноценность какого-либо органа, формирующего основную клиническую картину висцеропатии в условиях эмоциональных расстройств. Кроме того, это может быть и функциональная перегрузка органа в момент стресса, приведшая впоследствии к его дисфункции (Mayer E.A., Bradesi S., 2008). И еще вариант: симптомы могут быть задействованы как психологические символы, рефлексивно: отвращение — дурнота, тошнота, рвота и т.п.

Схематично биопсихологическая модель функциональной патологии ЖКТ (на примере СРК) представлена на рис. 6.3 (Tanaka Y., Kanazawa M., Fukudo S., Drossman D.A., 2011), которую можно экстраполировать на всю функциональную патологию ЖКТ, в том числе и на ФД.

Среди этиологических факторов ФД обсуждается и алиментарный фактор, несбалансированное и нерегулярное питание больных. Известно, что прием жирной пищи значительно замедляет эвакуацию из желудка. Кроме того, на скорость эвакуации пищи влияет и степень нарушения полостного пищеварения в ДПК. При нарушении пищеварения эвакуация замедляется. Возможно влияние на моторику желудка и повышение чувствительности рецепторного аппарата ДПК к пищевым стимулам (Маев И.В., Самсонов А.А., 2005). Алиментарный фактор в развитии ФД играет опосредованную роль и проявляется через висцеральную гиперчувствительность к нутритивным раздражителям. Процессы пищеварения ассоциированы со стимуляцией выработки ряда желудочно-кишечных гормонов (холецистокинин, пептид YY и др.), которые, возможно, у пациентов с гиперчувствительностью к определенным нутриентам (цитрусовые, шоколад, кофе, красный перец, лук, чеснок, томаты, майонез, орехи, газированные напитки) играют роль индукторов диспептических

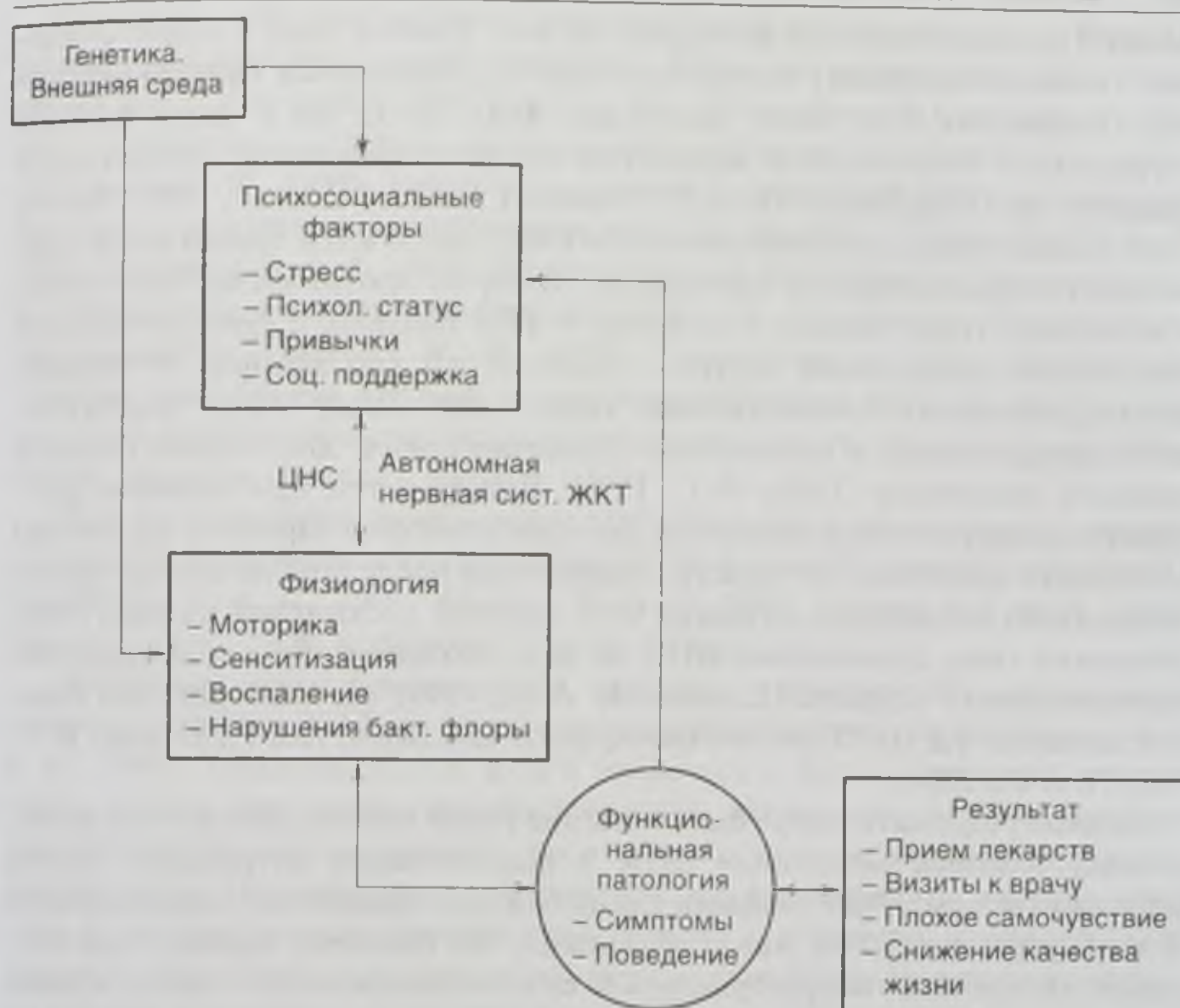


Рис. 6.3. Биопсихологическая модель функциональной патологии желудочно-кишечного тракта (на примере синдрома раздраженного кишечника) (по Tanaka Y., Kanazawa M., Fukudo S., Drossman D.A., 2011)

явлений (Chua A.S., Bekkering M. et al., 1994; Boekema P.J., van Dam E.F. et al., 1998; Holtmann G., Talley N.J., 2000; Führer M. et al., 2008).

По-разному оценивается роль так называемых вредных привычек: курения, злоупотребления алкоголем, кофе, приема НПВП, — от отсутствия зависимости (Старостин Б.Д., 2000) до повышения риска более чем в два раза у курильщиков (Wong R.J. et al., 1998) и восстановления нарушенной моторики, после того как больной бросит курить (Kadota K., Takeshima F. et al., 2008). Однако детальных данных по этим аспектам очень мало (Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. et al., 2012). Так, указывается, что у курильщиков (жители сельской местности Италии) наблюдался только дискинетический вариант ФД, по Римским критериям-III. (Zagari R.M., Law G.R., Fuccio L. et al., 2010).

В первую очередь среди причин возникновения клинических проявлений, в частности болевого синдрома, возникающего у пациентов с функциональной диспепсией, обсуждается *роль кислотного фактора*, желудочной гиперсекреции как основного фактора патогенеза (Collen M.J., Locbenberg M.J., 1989; Samsom M., Verhagen M.A. et al., 1999 и др.; Simren M., Vos R. et al., 2003). С одной стороны, имеются исследования, свидетельствующие о том, что у пациентов с функциональной диспепсией и здоровыми людьми раз-

личий в уровнях секреции желудком СК нет. Причем даже у людей с болевым (язвенноподобным) вариантом часто не выявляется гиперпродукции HCl (Старостин Б.Д., 2000; Шентулин А.А., 2003), но у части больных с указанным клиническим вариантом кислотообразование соответствует таковому при ЯБДПК (El-Omar E., Penman I., Ardill J.E. et al., 1995). Вместе с тем нередко успех лечения пациентов с ФД достигается только после применения антисекреторных препаратов. Этому не противоречат полученные в последние годы данные о наличии у 17% больных с функциональной диспепсией пониженной внутрижелудочной рН (по данным 24-часового мониторирования), положительной корреляции между этими показателями и верификацией у пациентов с функциональной диспепсией болевого варианта диспепсии (Talley N.J., 1998). Вместе с тем при наличии постпрандиального дистресс-синдрома (дискинетического варианта диспепсии) у больных с жалобами на тяжесть в эпигастрии после приема пищи, чувство ускоренного насыщения, отрыжку и пр. явления дискинезии желудка гипомоторного типа, применение ИПП не дало сколько-нибудь существенного положительного эффекта (Lauritsen K. et al., 1996). И, наоборот, при болевом варианте ФД ИПП достаточно эффективны (Moayyedi P., Delaney V.C., Valik N. et al., 2004).

Данные результаты могут быть понятны после анализа результатов исследования степеней закисления ДПК и ощелачивания антрального отдела желудка у больных ФД с разными клиническими вариантами, проведенными И.М. Картавенко (2008). Автор обнаружил, что болевому варианту соответствуют желудочная гиперхлоргидрия и субкомпенсированное ощелачивание в антральном отделе желудка. У больных же с дискинетическим вариантом заболевания гипо- и анацидный тип рН-грамм может быть отражением не только снижения желудочной секреции, но и наличия эпизодов дуоденогастрального рефлюкса, защелачивающих содержимое тела и антрального отдела желудка.

Не исключено, что не сам уровень кислотной продукции является решающим в появлении симптомов функциональной диспепсии, конкретно боли, а длительность контакта содержимого желудка и ДПК с низким рН со слизистой гастродуоденальной зоны, при нарушении моторно-эвакуаторной функции желудка и ДПК, особенно в условиях их повышенной висцеральной чувствительности (Samsom M., Verhagen M.A. et al., 1999 и др.; Simren M., Vos R. et al., 2003). При этом сам кислотный фактор может обуславливать гиперсенситивность, снижая порог возбудимости рецепторного аппарата стенки желудка к естественным раздражителям (баро-, механо-, термо- и хеморецепторов), вызывая боль — аллодиния¹.

На протяжении многих лет в качестве основной причины развития функциональной диспепсии обсуждаются *моторные нарушения желудка*, особенно нарушение его эвакуаторной функции и *висцеральные чувствительные нарушения* (Sarnelli G., Caenepeel P., Geypens B. et al., 2003; Tack J., Bisschops R., Sarnelli G., 2004).

¹ Боль, возникающая при воздействии раздражителей физиологического диапазона, не вызывающих ее у здоровых людей.

Изучение состояния моторно-эвакуаторной функции желудка у больных функциональной диспепсией показывает большую частоту моторных нарушений (до 75% случаев) (McCallum R. W., 1998). Причем в равной степени как у пациентов с болевым, так и дискинетическим вариантами диспепсии (Malagelada J.-R., 1999). У половины пациентов с дискинезией исследователи выявляют задержку эвакуации содержимого из желудка (Stanghellini V. et al., 1996; Quartero A.O. et al., 1998). Обнаруживается и наличие взаимосвязи наличия нарушений эвакуаторной функции желудка с симптомами функциональной диспепсии (Quigley E.M. M., 1999). Явления гастропареза коррелируют с такими симптомами, как боль и тяжесть в эпигастрии натощак, дистензионные боли, чувство тяжести после приема пищи, чувство повышенного насыщения, тошнота, отрыжка, рвота.

Подобные данные получены и при длительном мониторинге моторной активности антрального отдела желудка, ДПК и тонкой кишки (Corinaldesi R., Stanghellini V. et al., 1987; Waldron B. et al., 1991; Jebbink R.J. et al., 1995; Hveem K. et al., 1996; Stanghellini V. et al., 1996).

Дисритмию, чаще брадикастрию, выявляет неинвазивный метод исследования моторики ЖКТ — электрогастрография (Samsom M., Verhagen M.A. et al., 1999). Установлено, что у 30% пациентов с функциональной диспепсией имеется нарушение миоэлектрической активности желудка, которая нормализуется после месячного курса лечения прокинетиками [домперидон (мотилиум*)]. Одновременно с нормализацией ритма работы желудка исчезали и диспептические расстройства. Вместе с тем если диспептический синдром наблюдался у пациентов на фоне нормального желудочного ритма, то эффекта от приема прокинетиков не отмечалось (Rothstein R.D. et al., 1993; Besherdas K. et al., 1998).

Кроме того, около 40–60% пациентов с синдромом функциональной диспепсии имеют нарушение фундальной релаксации (аккомодации) желудка после приема пищи (Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л., 2011; Tack J., Piessevaux H. et al., 1998; Van Lelyveld N., Scheffer R et al., 2006), связанной, по-видимому, с расстройствами вагальной иннервации (Holtmann G., Goebell H. et al., 1998). Обсуждается и роль гормональной дисфункции (эстроген/прогестерон) (Walsh J.W. et al., 1996).

Определено, что именно нарушение фундальной релаксации (аккомодации) желудка за счет более быстрого поступления пищи в антральный отдел желудка и его растяжения приводит к появлению таких симптомов, как ускоренное насыщение, тошнота и рвота, а нарушение антродуоденальной координации приводит к появлению симптома тяжести в эпигастрии, вздутию живота, отрыжке, иногда изжоге.

Нарушение аккомодации желудка в ответ на поступление в его полость пищи является основным видом нарушения желудочной моторики при функциональной диспепсии. Процесс аккомодации желудка является приспособительным механизмом, направленным на поддержание постоянства внутрижелудочного давления в процессе приема пищи, механизмом, препятствующим нарастанию давления и перерастяжению органа.

В целом у пациентов с функциональной диспепсией выявляются:

- нарушение распределения пищи внутри желудка (расстройство аккомодации желудка);
- ослабление моторно-эвакуаторной функции желудка;
- нарушения антропокардиальной и антроподуоденальной координации;
- ослабление постпрандиальной моторики антрального отдела желудка с последующим его расширением и гастропарезом;
- нарушения циклической активности желудка в межпищеварительном периоде — желудочные дисритмии (тахигастрия, брадигастрия, антральная фибрилляция);
- ДГР.

Наличие желудочных дисритмий коррелирует именно с первичной дискинезией желудка, нарушением эвакуаторной функции желудка, чаще с замедлением ее (гастропарезом), что приводит к появлению чувства тяжести в эпигастрии и переполнения (Stanghellini V., Tosetti C. et al., 1996; Lin Z., Eaker E.Y. et al., 1999; Corsetti M., Tack J., 2002; Sarnelli G., Caenepeel Ph., 2003). Наличие же гастропареза на фоне частоты циклов — 3 в минуту и нормальной амплитуды чаще связано с явлениями непроходимости органической природы (Abel T.L. et al., 1991).

Реже (около 10%) при ФД, особенно при постпрандиальном дистресс-синдроме, наблюдается ускоренная гастродуоденальная эвакуация (Delgado-Aros S., Camilleri M. et al., 2004; Kusano M., Zai H., Shimoyama Y. et al., 2011). У пациентов с данной формой ФД обнаружено увеличение антральной контрактильности, наряду с ослаблением ингибирующей моторику обратной дуоденогастральной связи, а также ослабление аккомодации проксимального отдела желудка (Tack J., Bisschops R., 2004). Вместе с тем другие исследователи не зарегистрировали нарушений аккомодации проксимального отдела желудка у больных ФД с явлениями ускоренной желудочной эвакуации (Bhagucha A.E., Manduca A., Lake D.S. et al., 2011).

Интересные данные были получены в результате обследования 667 пациентов с гастроптозом, обнаружившего полное отсутствие взаимосвязи гастроптоза с клиническими проявлениями ФД и послужившего поводом считать наличие гастроптоза фактором, уменьшающим риск развития диспептической симптоматики (Kusano M., Moki F., Hosaka H. et al., 2011).

Причины замедления моторной активности желудка у больных с функциональной диспепсией до конца не ясны, однако существуют данные, что моторные нарушения вызваны нарушением регуляторной функции ЦНС, расстройствами функции нервно-мышечного аппарата желудка (Davis R.H. et al., 1988; Koch K.L. et al., 1989; Hausken T. et al., 1992; 1994), гуморальными влияниями. В частности, обнаружено, что такое явление, как антральная дилатация желудка, коррелирует с ощущением вздутия живота и понижением вагального тонуса. Исследования, основанные на сравнении вагальной регуляции у здоровых лиц и пациентов с постпрандиальным дистресс-синдромом, проведенные N. Manabe, K. Nakamura, Naga M. и соавт. (2011), показали, что у последних (на основе анализа электрокардиографических показателей деятельности сердечно-сосудистой системы обнаружены (по данным УЗИ)

признаки вагальной дисфункции, ассоциированные с нарушением сократительной активности антрального отдела желудка.

В патогенезе моторных функциональных расстройств желудка все чаще обсуждается нарушение роли ДПК как основного регулятора желудочного опорожнения за счет рефлекторного торможения эвакуаторной активности желудка при воздействии на рецепторный аппарат слизистой кислого содержимого (Ishii M., Kusunoki H., Manabe N. et al., 2010) и липидов (Lee K.J., Tack J., 2010). Обнаружено, что такие симптомы, как чувство переполнения, вздутия в эпигастрии, тошнота, вызванные введением в ДПК липидов, купируются параллельным введением антагониста рецепторов ССК-1 декслоглумида¹ (Harsch I.A., Koenig C. et al., 2009). Не исключается и гиперсенситивность рецепторов к холецистокинину.

Не исключено, что в механизме торможения участвует гиперсенситивность рецепторов ДПК, вызванная воспалительным процессом (Lee K.J., Tack J., 2010), который, в свою очередь, связан с перенесенной кишечной инфекцией, постинфекционной ФД (Kindt S., Tertychnyu A. et al., 2009). Имеющиеся гистологические исследования подтверждают наличие воспалительных, аллергических изменений в интерстиции ДПК, причем в непосредственной близости от нервных структур (большое количество тучных, энтерохромаффинных клеток, активизированных макрофагов, эозинофилов, CD68-положительных клеток у больных постинфекционной ФД (Futagami S., Shindo T., Kawagoe T. et al., 2010; Li X., Chen H., Lu H. et al., 2010; Walker M.M., Salehian S.S., Murray C.E. et al., 2010). Прослеживалась связь между аллергическим компонентом и наличием постпрандиального дистресс-синдрома (чувство раннего насыщения) (Walker M.M., Salehian S.S., Murray C.E. et al., 2010). Вместе с тем, основываясь на исследованиях в педиатрической практике у больных ФД и эозинофильной инфильтрацией ДПК, никакой связи с пищевыми продуктами обнаружено не было (Neilan N.A., Dowling P.J., Taylor D.L. et al., 2010).

Последние наблюдения по данным периферической крови указывают на наличие у больных *H. pylori*-негативной ФД системной иммунной активности: повышение уровней TNF- α , IL-1 β , IL-10 и увеличения числа CD4⁺CD45⁺CCR9⁺ Т-клеток. Уровни цитокинов и Т-лимфоцитов положительно коррелировали как с интенсивностью таких клинических проявлений ФД, как боль, тошнота, рвота, так и с замедленной желудочной эвакуацией (Liebregts T., Adam B., Bredack C. et al., 2011).

Таким образом, по-видимому, ведущую роль в появлении моторных нарушений и соответственно симптомов функциональных заболеваний ЖКТ в отсутствие органической патологии играет явление гиперсенситивности (Azpiroz F., Bouin M., 2007), снижения порога висцеральной болевой чувствительности, преимущественно того или иного органа (при ФД — желудок, ДПК, при СРК — толстая кишка) (табл. 6.2), частота регистрации которой по-разному представлена по основным нозологиям (табл. 6.3).

Изучение внутригастральной и внутридуоденальной чувствительности путем воздействия на стенки органов повышением давления (Karamanolis G.,

¹ Правовращающий изомер локсиглумида.

Таблица 6.2. Порог болевой чувствительности при основных функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта (Azpiroz F., Bouin M., 2007)

Симптом	Контроль	СРК	Функциональный запор	Функциональная диспепсия	Прочая патология ЖКТ
Возн. боли (мм рт.ст.)	44,5±5	30,4±6,7	45,4±5,3	39,4±7,8	43,2±5,5

Таблица 6.3. Частота регистрации явлений гиперсенситивности у больных с основными функциональными заболеваниями желудочно-кишечного тракта (Azpiroz F., Bouin M., 2007)

Функциональная патология ЖКТ	Пациенты с гиперсенситивностью (%)	
	Желудок	Прямая кишка
ФД	91	18
СРК	0	75
ФД + СРК	82	91

Caenepeel P. et al., 2006; Friesen C.A., Lin Zye et al., 2007; Van Oudenhove L., Vandenberghe J. et al., 2010a; 2010b) выявило у большинства больных (см. табл. 6.3) функциональной диспепсией значительное снижение порога болевой чувствительности к давлению (висцеральная гиперсенситивность), которая в целом свойственна большинству функциональных заболеваний ЖКТ, лежит в основе болевого абдоминального синдрома, характерного для функциональной диспепсии (Ивашкин В.Т., Шульпекова Ю.О., 2002; Григорьев П.Я., Яковенко Э.П., 2002; Жуков Н.А. и др., 2003; Tack J., Caenepeel P. et al., 2001; Caldarella M.P., Azpiroz F. et al., 2003; Jones M.P., Ebert Ch.C., 2003; Keohane J., Quigley E.M. M., 2006). Примечательно, что наивысший процент наличия гиперсенситивности наблюдается при сочетании ФД и СРК (Azpiroz F., Bouin M., 2007) (см. табл. 6.3).

Гиперсенситивность может быть обусловлена и повышенным тонусом фундального отдела желудка (Koch K.L., 1999; Camilleri M., 2002). Характерно, что при этом возникали симптомы нарушения аккомодации желудка, сопровождающие обычно синдром функциональной диспепсии (Dederding J.P. et al., 1988; Coffin B. et al., 1991; Lemann M. et al., 1991; Mearin F. et al., 1991; Moragas G. et al., 1993; Holtmann G., Talley N.J. et al., 1996; 1999; Holtmann G., Goebell H. et al., 1996; Fisher R.S., 1999).

Клинический смысл феноменов гипералгезии¹ и аллодинии у пациентов с функциональной диспепсией в том, что не только гиперсекреция и дисмоторика, но и обычные показатели кислотности и пищеварительные сокращения желудка и кишечника у больных с данной патологией вызывают болевые или прочие ощущения. Впрочем, и полного параллелизма между степенью сенсорно-моторных расстройств и клиническими проявлениями у больных с функциональной диспепсией нет. Имеются сведения, что снижение порогов чувствительности в ДПК у пациентов функциональной диспепсией не во всем коррелирует с кишечной дисмоторикой (Holtmann G., Goebell H., Talley N.J.,

¹ Аномально повышенная чувствительность к болевым стимулам.

1996). По-видимому, здесь все зависит от конкретных особенностей больного, уровней восприятия висцеральных ощущений.

В настоящее время нет определенного ответа на вопрос, на каком уровне нарушается чувствительность — на рецепторном (механорецепторы стенки желудка) или на уровне спинного или головного мозга. Существует мнение, что нарушение чувствительности возникает на уровне нейронов спинного мозга, в том числе в результате пространственного суммирования чувствительной информации (Mayor E.A., Gebhart G.F., 1994). По-видимому, в повышенной чувствительности играет определенную роль и головной мозг (Talley N.J., Phillips S.F. et al., 1991; Holtmann G. et al., 1993). Используя возможности эмиссионно-позитронной томографии головного мозга, удалось выявить у больных с функциональной патологией ЖКТ, при наличии спастического болевого синдрома в толстой кишке, в подкорковых структурах головного мозга очагов возбуждения, не обнаруживаемых у здоровых лиц (Mayor E.A., Aziz Q., Coen S. et al., 2009).

Последние исследования выявили зависимость развития гиперсенситивности и нарушения аккомодации желудка от многих факторов, в первую очередь от влияния психосоциальных воздействий, депрессии, хронической усталости (Van Oudenhove L., Vandenberghe J. et al., 2010; 2011; 2011в). Изучение возможных механизмов их реализации показывает возможность вовлеченности серотонина (Geeraerts B., Van Oudenhove L. et al., 2011), эндогенных опиатов и эндоканнабиноидов. Так, введение блокатора рецепторов $5HT_1$ не изменяло чувствительность к растяжению желудка, но нарушало аккомодацию желудка (Ameloot K., Janssen P., Scarpellini E. et al., 2010). Точно так же ингибирование эндогенных опиатов налоксоном или метилналтрексоном (производное антагониста мю-опиодных рецепторов налтрексона) приводило к постпрандиальной аккомодации желудка (Geeraerts B., Mimidis K., van Oudenhove L. et al., 2008; Janssen P., Pottel H., 2011). Вышеуказанные явления доказывают, что данные медиаторы в основном влияют на тоническую и моторную активность желудка, и не ассоциированы с сенситивностью напрямую. Поиск медиаторов сенситивности продолжается (Tack J., Masaoka T., Janssen P., 2011).

Вместе с тем в последнее время в механизме развития гиперсенситивности при функциональной патологии все большее место уделяется локальным нарушениям на микроструктурном, рецепторном и иммунном уровнях, особенно после перенесенной острой желудочно-кишечной инфекции. Исследования на клеточном уровне при ФД малочисленны, однако имеются сведения о наличии увеличения в интерстиции органа тучных клеток, дегрануляции эозинофилов и афферентной дисфункции (Talley N.J., Walker M.M., Aro P. et al., 2007; Friesen C.A., Lin Z., Singh M. et al., 2008). О подобных изменениях в интерстиции ДПК после перенесенной инфекции и ассоциации с постинфекционной ФД было сказано выше.

На рис. 6.4 на цветной вклейке представлены основные факторы развития гиперсенситивности при СРК на фоне перенесенной острой кишечной инфекции (E.F. Verdu, M.S. Riddle, 2012), которую можно экстраполировать на всю функциональную патологию ЖКТ, и в частности на ФД.

6.2. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ДИАГНОСТИКА СИНДРОМА ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ДИСПЕПСИИ

Клинические проявления синдрома функциональной диспепсии укладываются в упомянутые выше следующие клинические формы.

- Болевая форма — периодический, прерывистый¹, связанный с приемом пищи, преимущественно постпрандиальный «ранний» болевой синдром ноющего, распирающего характера, т.е. типичный дистензионный болевой синдром². В равной степени может наблюдаться и типичный «поздний» болевой синдром с болями ноющего, реже резкого, спастического характера. Боли без иррадиации локализованы в эпигастрии, по средней линии. Эквивалентом боли может быть жжение (неприятное чувство жара, больные говорят «печет») в эпигастрии без ретростернального компонента (т.е. не напоминает изжогу). Одновременно с болевым синдромом могут наблюдаться и признаки постпрандиальной желудочной диспепсии. Боль не должна облегчаться или сниматься после опорожнения кишечника либо отхождения газов и не носить признаки желчной колики. Другими словами, для пациентов с данной формой диспепсии характерна клиническая картина ЯБ, однако инструментальными методами обнаружить язвенный или эрозивный дефект слизистой желудка либо ДПК не удастся.
- Постпрандиальный дистресс-синдром (дискинетическая форма) — чувство переполнения, тяжести в эпигастрии после приема пищи, беспокоящие больного несколько раз в неделю. Может наблюдаться чувство преждевременного, раннего насыщения после приема обычного количества пищи. Может сопутствовать болевой синдром, а также прочие симптомы желудочной диспепсии, исключая изжогу³.

Безусловно, деление на клинические формы функциональной диспепсии связано в первую очередь с выделением в отдельные формы больных с гастроэзофагеальной болезнью, синдромом раздраженной толстой кишки, билиарными дисфункциями. Это сделано для того, чтобы нацелить врача именно на ведущую, преобладающую патологию, которая требует специфического, подчас длительного лечения.

Как уже было сказано выше, ФД часто сочетается с другими функциональными заболеваниями ЖКТ: функциональной изжогой, синдромом идиопатической тошноты, неспецифической чрезмерной отрыжкой, СРК (чаще с явлениями обстипации), функциональным метеоризмом, функциональными запорами, функциональной диареей, синдромом функциональной абдоминальной боли.

Кроме того, функциональная диспепсия, как и СРК, нередко сочетается с различными функциональными синдромами, выходящими за рамки пищева-

¹ Жалобы должны персистировать в течение 3 последних месяцев, а их общая продолжительность составлять не менее 6 мес.

² Восприятие боли очень субъективно, от невозможности терпеть (чувство повреждения ткани) до чувства дискомфорта.

³ Наличие симптомов ГЭРБ не исключает диагноза функциональной диспепсии, особенно, если характерные для нее симптомы сохраняются после курса антисекреторной терапии (Task J., Talley N.J., Camilleri M. et al., 2006).

рительного тракта: кардиалгиями, тахикардией, головными болями напряжения, хроническими тазовыми болями, цисталгией, гиперреактивным мочевым пузырем, диспареунией, фибромиалгией, синдромом хронической усталости и др. (Nimmuan C., Rabe-Hesketh S. et al., 2001; Spiller R., Aziz Q. et al., 2007).

Диагностика функциональной диспепсии строится в соответствии с Римскими критериями III и устанавливается при наличии трех следующих обязательных условий.

- Наличие у больного постоянных или рецидивирующих симптомов боли и диспепсии в соответствии с перечисленными выше клиническими формами данного синдрома.
- Отсутствие признаков органической патологии (эндоскопическое исследование пищевода, желудка и ДПК).
- Отсутствие признаков ГЭРБ, билиарной дисфункции и СРК как признаков, квалифицирующих ФД.

Диагноз функциональной диспепсии — это диагноз исключения органической патологии ЖКТ. Многие органические, системные и метаболические заболевания, такие как ЯБ, злокачественные новообразования ЖКТ и гепатобилиарной системы, паразитарные инвазии, хронические заболевания поджелудочной железы, сахарный диабет, гипо- и гипертиреозидизм, системная склеродермия, хроническая почечная недостаточность, электролитный дисбаланс, а также прием лекарственных препаратов (холинолитиков, спазмолитиков, трициклических антидепрессантов, антагонистов кальция и др.) могут вызывать симптомы вторичной диспепсии. Требуют исключения и явления гастропареза, возникающего на фоне ряда заболеваний (сахарный диабет и постхирургический гастропарез в первую очередь) или приема лекарственных препаратов (наркотических анальгетиков, холинолитиков, спазмолитиков, трициклических антидепрессантов, антагонистов кальция и др.), а также многих других причин (см. гл. 5). Кроме того, явления диспепсии могут давать такие препараты, как НПВП, глюкокортикоиды (ГКС), антибиотики, теофиллин, препараты наперстянки, калия, железа.

Наиболее важные патологические состояния, вызывающие вторичные моторные расстройства желудка, вторичную (органическую) желудочную диспепсию (явления гастропареза), клинические проявления которых сходны с симптомами ФД и требующие исключения, приведены в табл. 6.4.

Важную роль на этом этапе играют не только обязательные, основные лабораторные (клинический и биохимический анализы крови и кала) и визуализационные методы диагностики (ЭГДС, УЗИ, тест на *H. pylori*), но и также клиническое выявление сигнальных симптомов тревоги как ориентиров наличия серьезной органической патологии. К симптомам тревоги («красных флагов») относят: немотивированное похудание, повторяющуюся рвоту, кровотечение (рвота кровью или «кофейной гущей», мелена, гематоchezия), дисфагию, лихорадку. Ряд авторов в разряд сигнальных симптомов в отношении органической патологии, в частности у детей, относят также эпигастральную ночную боль и контаминацию *H. pylori* (Tam Y.H., Chan K.W., To K.F. et al., 2011).

Таблица 6.4. Заболевания, вызывающие сходную с функциональной диспепсией клиническую картину (гастропареза) (по Holtmann G., Talley N.J., 2000, с добавлениями)

Эндогенные заболевания
<i>Частые:</i> ЯБЖ и ДПК; гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
<i>Менее частые:</i> заболевания ЖВП; хронический панкреатит
<i>Редкие:</i> злокачественные опухоли желудка, поджелудочной железы, толстой кишки; другие инфильтративные поражения желудка [болезнь Менетрие (БМ), Крона, амилоидоз, саркоидоз]; синдром мальабсорбции; сосудистые мальформации
<i>Экзогенные поражения:</i> лекарственные (НПВП, антибиотики, теофиллин, препараты наперстянки, железа); алкоголь
<i>Другие заболевания:</i> сахарный диабет; постхирургический гастропарез; идиопатический гастропарез; гипер- или гипотиреоз; гиперпаратиреоз; электролитные нарушения; заболевания соединительной ткани; заболевания печени; целиакия

Повышенное внимание к этому вопросу связано прежде всего с тем, что ФД при наличии симптомов тревоги маловероятно, а недооценка их важности крайне опасна для прогноза. Вместе с тем следует сказать, что далеко не во всех случаях регистрации тревожных симптомов выявляется органическая патология (Hammer J., Eslick G.D., Howell S.C. et al., 2004), а при наличии симптомов ФД часто обнаруживаются органические заболевания. Особенно это характерно для детей (Canan O., Ozcaay F., Ozbay-Hosnut F. et al., 2011). Так, данные авторы установили, что частота органических процессов, проявляющихся признаками диспепсии, достигала 62%. При этом в другом исследовании было показано, что в 33% случаев органическая патология проявлялась определенными «сигнальными» признаками, указанными выше (Tam Y.H., Chan K.W., To K.F. et al., 2011). В целом же использование критериев ФД по Римским критериям III имеет особую ценность в детском контингенте, а выявление частой контаминации пилорическим хеликобактером очерчивает пути терапии (Tack J., Masaoka T., Janssen P., 2011).

В случае выявления симптомов тревоги пациенту независимо от возраста необходимо безотлагательное проведение эндоскопического исследования (ЭГДС) с прицельной биопсией и морфологическим изучением биопсийного материала, являющегося главным исследованием, верифицирующим органическую патологию верхних отделов ЖКТ (Tack J., Talley N.J., 2010).

В случае обнаружения органической причины диспепсии устанавливается соответствующий диагноз. При отсутствии таковых формулируется диагноз ФД. В случае если у клинициста остаются сомнения в правомерности диагноза

ФД, возможно использование дополнительных методов диагностики, в частности рентгенологического метода исследования желудка и ДПК, 24-часового мониторирования pH желудка и пищевода, анализа кала на паразитов (в эндемичных районах для аскаридоза, фасциолеза, лямблиоза, описторхоза) и скрытую кровь, расширенный биохимический анализ крови, КТ органов брюшной полости (в районах с высокой распространенностью рака печени) (Miwa H., Ghoshal U.C. et al., 2012). В отдельных случаях показано исследование моторно-эвакуаторной функции желудка с помощью сцинтиграфии или других методов (см. гл. 3, 5).

Все вышеназванные этапы алгоритма диагностики ФД приведены на рис. 6.5.

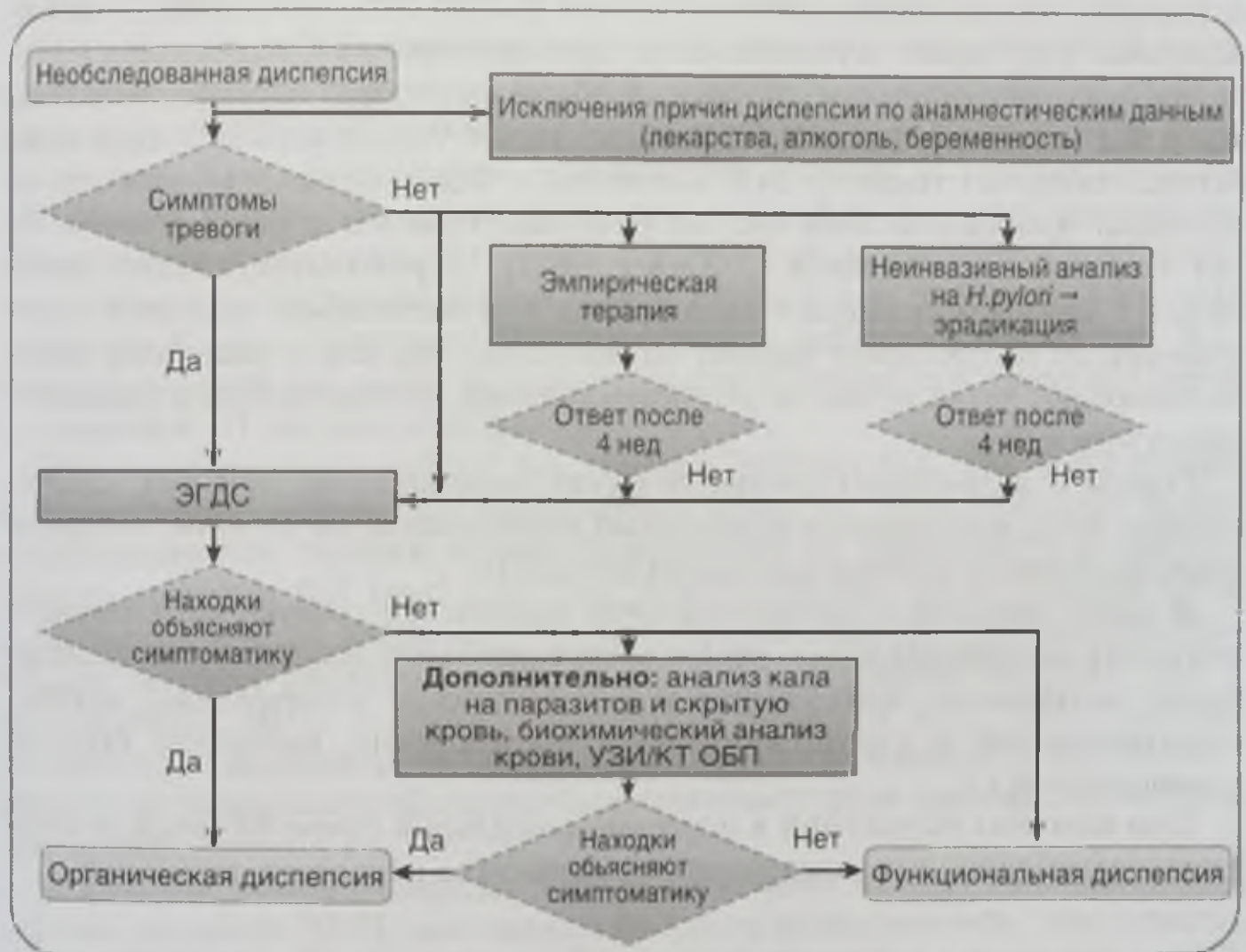


Рис. 6.5. Диагностический алгоритм диагностики ФД (по Miwa H., Ghoshal U.C. et al., 2012, с изменениями)

Особо трудная задача стоит перед врачом при необходимости дифференциального диагноза ФД с гастропарезом, особенно его идиопатической формой (см. гл. 5). Действительно, дифференциальный диагноз этих двух очень близких состояний является весьма сложным и противоречивым вопросом на сегодняшний день. Если сравнивать многие характеристики данных патологических состояний, они практически совпадают: и функциональное нарушение эвакуаторной функции желудка, проявляющееся болевым синдромом, а также чувством переполнения в подложечной области, раннего насыщения, и преимущественно женский контингент среди больных, и молодой возраст

пациентов, и частые ассоциации с психопатологией (тревожность и депрессия). Что же различает? Более выраженные, чем при ФД, явления тошноты и рвоты, избыточная масса при недостаточном калораже пищевого рациона, трофологические нарушения при длительном течении болезни, более выраженные проявления тревожности и депрессии (Parkman H.P., Camilleri M. et al., 2010; Tack J., Masaoka T., Janssen P., 2011; Janssen P., van Oudenhove L., Bisschops R., Tack J., 2011). В целом гастропарез протекает тяжелее, чем ФД, при которой, как правило, больные десятилетиями ощущают одни и те же симптомы без явного прогрессирования заболевания. Но все это довольно относительно.

В проявлениях идиопатического гастропареза и ФД возможен перекрест признаков, но имеющиеся работы о частоте данных ситуаций довольно противоречивы. Так, недавнее исследование, проведенное на 243 пациентах с идиопатическим гастропарезом, обнаружило высокий процент перекреста признаков с ФД — 87% (Parkman H.P., Yates K., Hasler W.L. et al., 2011). Другие же авторы сообщают только о 34% пациентов с ФД, у которых имелись такие признаки идиопатического гастропареза, как тошнота и рвота (Janssen P., van Oudenhove L., Bisschops R., Tack J., 2011). И, резюмируя, следует согласиться с мнением указанных авторов, что диагностические критерии идиопатического гастропареза требуют оптимизации, так как в настоящее время не позволяют четко провести дифференциально-диагностическую плоскость между ним и ФД.

Говоря о дальнейших диагностических мероприятиях при ФД, следует сказать, что у всех больных необходимо исследование на *H. pylori*, в первую очередь с болевой формой диспепсии (см. гл. 3).

В целом больные с функциональной диспепсией требуют повышенного внимания со стороны врача, необходимо тщательное всестороннее исследование, включающее клинические и биохимические лабораторные методы, копрологическое и паразитологическое исследование, выявление скрытой кровопотери и т.п.

При явлениях нарушений в психоэмоциональной сфере больным необходима консультация психоневролога, клинического психолога, психиатра.

6.3. ТЕРАПИЯ СИНДРОМА ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ДИСПЕПСИИ

Известно, что в целом ряде случаев симптомы диспепсии, вызванные органическим процессом, на фоне лечения уходят гораздо быстрее, и само лечение, как правило, намного эффективнее, чем у больных с функциональной патологией, а возможности эффективного лечения ФД в настоящее время довольно ограничены прежде всего объективной оценкой эффекта от лекарственных средств, подчас не отличимых от эффекта плацебо (Ang D., Talley N.J., Simren M. et al., 2011).

Вместе с тем терапия пациентов с ФД строится по традиционному для пациентов с патологией ЖКТ плану: рекомендации по модификации образа жизни, диетические рекомендации, медикаментозная и немедикаментозная

терапия. Все лечебные мероприятия проводятся в зависимости от клинического варианта синдрома.

Что касается диетических рекомендаций, то, учитывая наличие у большинства пациентов симптомов замедленной эвакуации пищи из желудка, нарушенного его тонуса, показано назначение дробного питания, не менее 5 раз в день. Пища должна быть по возможности щадящей и не содержать избыток жиров, стимулирующих выделение холецистокинина и угнетающих гастродуоденальную эвакуацию. Исключаются красный перец, специи, а также кофеинсодержащие продукты (Ивашкин В.Т., Шептулин А.А. и др., 2012; Miwa H., Ghoshal U.C. et al., 2012).

Больным ФД рекомендуется отказ от курения, употребления алкоголя, приема НПВП.

Несмотря на то что накопленные на сегодняшний день данные не дают основания считать инфекцию *H. pylori* значимым этиологическим фактором в развитии диспептических явлений, проведение ЭТ может быть обоснованным. В регионах с высокой инфицированностью *H. pylori*, к которым относится и Россия, оправдана стратегия «test and treat», когда проводится неинвазивное определение *H. pylori* и последующая эрадикация. Стоит отметить, что в свете последних рекомендаций Европейской группы по изучению инфекции *H. pylori* (Маастрихт IV) стратегия «test and treat» у пациентов с ФД, ассоциированной с *H. pylori*, переходит на качественно иной уровень. Схемы современной ЭТ рассмотрены в гл. 5.

Ранее препаратами выбора для лечения больных ФД, как и пациентов с гастропарезом, считались прокинетики (Tack J., 2008). Сегодня выбор медикаментозной терапии должен базироваться на зависимости от клинического варианта ФД (рис. 6.6). Так, при синдроме эпигастральной боли препаратами выбора являются антисекреторные средства. При постпрандиальном дистресс-синдроме — препараты, стимулирующие моторику ЖКТ (прокинетики, см. гл. 5; Tack J., Talley N.J., Camilleri M. et al., 2006). В случае смешанных и недифференцированных клинических вариантов ФД целесообразно использование обеих из вышеназванных групп фармакологических препаратов.

В качестве антисекреторных средств на данный момент «золотым стандартом» являются ИПП, показавшие большую эффективность, чем использовавшиеся ранее блокаторы H₂-рецепторов гистамина, в том числе при ФД (Mönkemüller K., Malfertheiner P., 2006). Метаанализы на основе большого количества исследований, включавших несколько тысяч пролеченных пациентов с ФД, продемонстрировали достоверно более высокую результативность применения ИПП по сравнению с плацебо. При этом показатель NNT¹ составлял от 7 до 14,6. (Moayyedi P., Delaney B.C., Vakil N., 2004; Wang W.H., Huang J.Q. et al., 2007).

Примечательно, что эффект от ИПП или прокинетиков при ФД независимо от типа болезни колеблется на уровне 50% (Hsu Y.C., Liou J.M., Yang T.H. et al., 2011). Характерно, что такой же процент имеет и применение спазмолитиков при СРК.

¹ Число больных, которое необходимо пролечить для получения одного благоприятного или предупреждения одного неблагоприятного исхода.

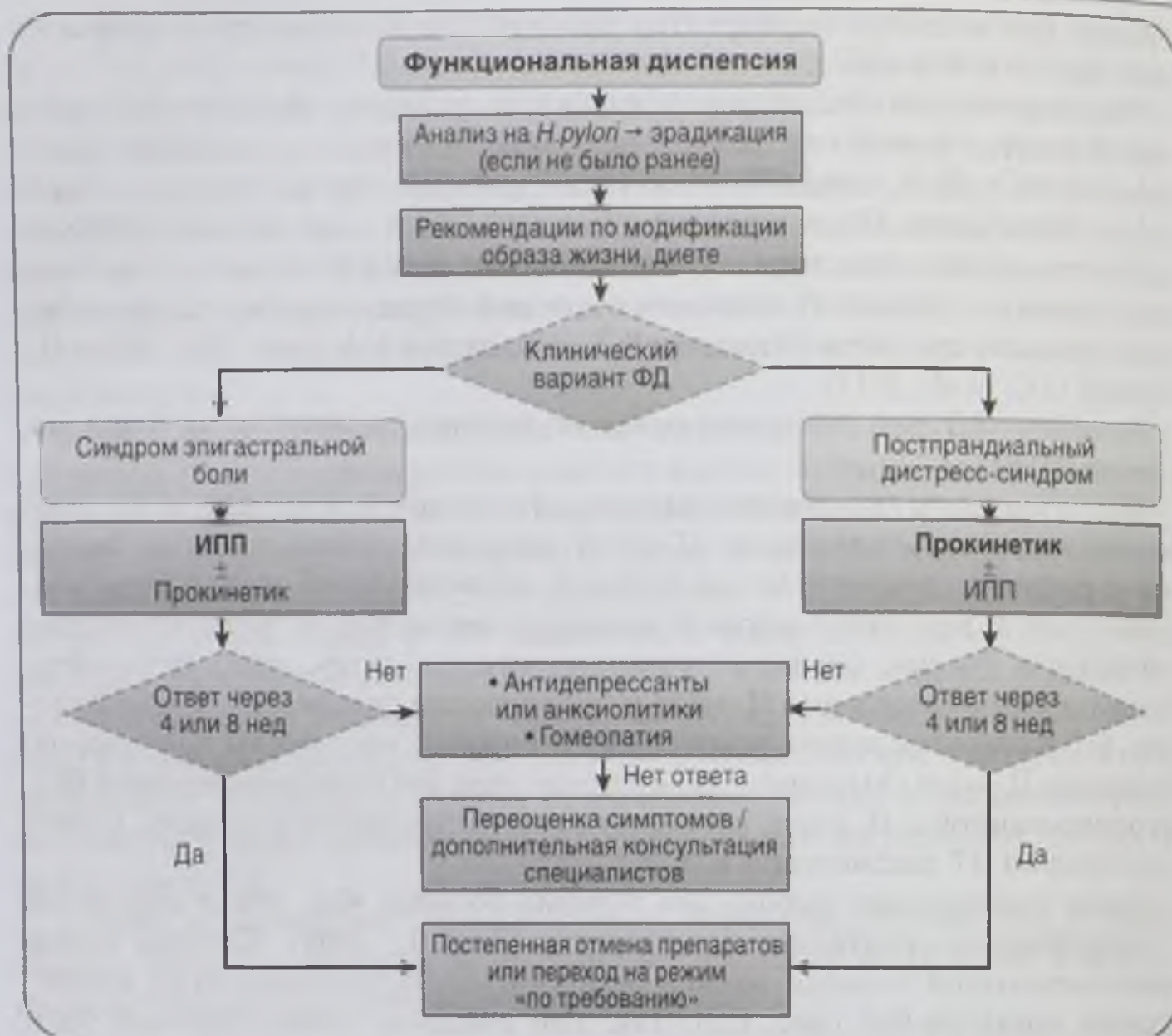


Рис. 6.6. Терапевтический алгоритм функциональной диспепсии (адаптировано из Miwa H., Ghoshal U.C. et al., 2012, с изменениями)

Наилучшие результаты достигаются при лечении синдрома эпигастральной боли у больных ФД в сочетании с ГЭРБ. Эффективность при постпрандиальном дистресс-синдроме у ИПП значительно ниже (Talley N.J., Meineche-Schmidt V. et al., 1998; Moayyedi P., Delaney V.C., 2007; Tominaga K., Suzuki H. et al., 2010).

На этапе доврачебной помощи для облегчения болей и/или ощущений дискомфорта в эпигастральной области (диспептический синдром, связанный с повышенной кислотностью желудочного сока, что проявляется кислой отрыжкой, жжением в эпигастрии, чувством переполнения, вздутием и тяжестью в эпигастральной области), а также в тех случаях, когда боли сопровождаются изжогой (сочетание ФД с ГЭРБ), назначают 10 мг омепразола 1 раз в сутки, строго за 30 мин до еды. Максимальная суточная доза для самолечения и использования безрецептурной формы омепразола — 2 капсулы омепразола по 10 мг. Курс лечения до 4 нед.

Терапевтический эффект достигается при ежедневной дозе 10 мг, поэтому лечение следует начинать с этой дозы.

При наличии сопутствующих симптомов ГЭРБ показана комбинация с антацидами и алгинатами [алгедрат + магния гидроксид (маалокс[®]), гевискон

форте[®]], дающая увеличение эффективности. Дозировки подобны таковым при ЯБ и гастродуодените (Маев И.В., Самсонов А.А., 2005; Трухманов А.С., Маев И.В. и др., 2006).

В целом же ситуация с оценкой эффективности антацидов при функциональной диспепсии колеблется от регистрации по данным контролируемых исследований отсутствия эффекта в сравнении с плацебо (Talley N.J., Stanghellini V. et al., 2000; Feinle-Bisset C., Vozzo R. et al., 2003) до очевидного положительного результата, приводимого нашими индийскими коллегами и сопоставимого с эффектом прокинетиков, но уступающего кислотосупрессивной терапии (табл. 6.5). Французские исследователи при использовании комплексного препарата с включением симетикона, активированного угля и окиси магния (карбосимаг) также получили отличный от плацебо 70% положительный эффект у 276 больных ФД (Coffin V., Bortolotti C. et al., 2011). Это согласуется с результатами наших собственных многолетних наблюдений об эффективности антацидов в качестве адъювантной терапии при ГЭРБ и ФД.

Таблица 6.5. Результаты лечения больных функциональной диспепсией в Индии [по данным SUPPLEMENT TO JAPI (march 2012) Vol. 60]

Вид терапии	Количество больных	Облегчение после курса терапии
Антациды	255	140 (55%)
Кислотосупрессивная терапия	135	126 (93.3%)
Прокинетики	24	14 (58%)

Если после 2 нед лечения симптомы не исчезают, рекомендуется вновь обратиться к врачу. Для дальнейшей оптимизации лечения больному показано мониторирование рН желудка и подбор наиболее оптимального ИПП последних поколений в адекватно подобранной дозе (эзомепразол по 20–40 мг в сутки, рабепразол по 10–20 мг в сутки). Иногда может потребоваться использование более высоких доз (Task J., Talley N.J. et al., 2006).

Об эффективности эзомепразола в целом и его повышенных доз при ФД у больных детей в возрасте 8–12 лет свидетельствуют исследования А.А. Звягина, П.Л. Щербакова и соавт. (2008). Получены результаты, что у детей младшего школьного возраста, страдающих ФД, эзомепразол (нексиум[®]) уже с первого дня обеспечивает быструю и продолжительную (до 22 ч) супрессию КФЖ и эффективно купирует эпигастральную боль. При этом у некоторых детей с ФД при использовании эзомепразола могут наблюдаться бессимптомные эпизоды ночного кислотного прорыва, а также резистентность к препарату, которая преодолевается при безопасном увеличении дозы сверх возрастной.

Среди препаратов с прокинетическим действием в настоящее время наиболее широкое распространение получили антагонисты дофаминовых D₂-рецепторов (метоклопрамид, домперидон) и прокинетики с двойным комбинированным механизмом действия — итоприд (Ганатон[®]). Эффективность данной группы препаратов у пациентов с ФД подтверждена рядом исследований. В частности, в метаанализе из Кокрановской библиотеки, обобщившем результаты 24 исследований (3178 пациентов),

эффективность прокинетиков в лечении ФД составила 57%, что значительно превышало таковую при приеме плацебо (47%) (Moayyedi P., Soo S. et al., 2006), а показатель NNT при лечении прокинетиками оказался равным 4 (Moayyedi P., Soo S., Deeks J. et al., 2003).

Антагонисты дофаминовых D_2 -рецепторов подтвердили свою эффективность при ФД в целом ряде работ (Task J., 2008). Тем не менее стоит отметить, что применение метоклопрамида достаточно часто ассоциировано с развитием побочных эффектов (до 10–30%), которые проявляются в виде экстрапирамидных нарушений, гиперпролактинемии, галактореи, нарушения менструального цикла и гинекомастии, удлинения зубца QT с последующей сердечной смертностью (см. гл. 5). При применении домперидона данные побочные эффекты встречаются реже и выражены в меньшей степени. Исследованиями S.L. Chen и соавт. (2010) показана высокая клиничко-функциональная эффективность домперидона у больных ФД, ассоциированной с дуоденогастроэзофагеальным рефлюксом и ночными проявлениями болезни.

Безусловно, в современной клинической практике с учетом необходимости длительного применения лекарственных средств у данной категории больных все больше специалистов отдадут свое предпочтение более передовому представителю класса прокинетиков — итоприду.

Итоприд (Ганатон®, Abbott GmbH & Co. KG, Германия) — современный прокинетик с двойным комбинированным механизмом действия, представляет собой антагонист дофаминовых D_2 -рецепторов и ингибитор ацетилхолинэстеразы. Такой фармакологический профиль дает препарату возможность активизации высвобождения ацетилхолина, одновременно препятствуя его деградации. Как уже указывалось в гл. 5, итоприд обладает минимальной способностью проникать через гематоэнцефалический барьер, не влияет на продолжительность интервала QT и не взаимодействует с лекарственными препаратами, метаболизирующимися ферментами системы цитохрома P450, в том числе ИПП, часто применяемыми при ФД. Итоприд оказывает также выраженное противорвотное действие, усиливает пропульсивную моторику желудка и ускоряет его опорожнение. Безусловно, использование итоприда при ФД предпочтительнее из-за минимального спектра побочных эффектов в терапевтическом диапазоне доз, а лечение ФД должно быть длительным, не менее месяца. Все это делает итоприд препаратом выбора при ФД, что и подтверждено многочисленными мультицентровыми исследованиями эффективности данного препарата у больных ФД. Яркой иллюстрацией этого факта являются данные последнего крупного проспективного мультицентрового исследования, проведенного в Китае в 2010 г. (Qi Zhu, 2010), в котором участвовало 585 пациентов. Его результаты свидетельствуют о высокой клинической эффективности данного препарата у больных ФД (на уровне 75%), а также его хорошей переносимости. Существуют и другие положительные опыты его применения при ФД (Holtmann G., Talley N.J. et al., 2006), в том числе и в сравнительных исследованиях с метоклопрамидом, домперидоном и мозапридом, где был продемонстрирован более высокий эффект итоприда (Kanath S., 2003; Amarpurkar D.N., Rank P., 2004; Sawant P., Das H.S. et al., 2004).

Результаты нашего собственного исследования эффективности итоприда (Ганатона®) (монотерапия) в дозе 50 мг, 3 раза в сутки в течение 28 дней у 65 больных ФД (преобладание дискинетического варианта) в ассоциации с ХГ и неэрозивной ГЭРБ (проспективное многоцентровое, пост-маркетинговое наблюдательное исследование эффективности, безопасности и приверженности терапии) показало выраженный положительный клинический эффект (см. рис. 6.7 на цветной вклейке):

- улучшение симптоматики у 80% пациентов, в том числе в лечении больных ХГ с симптомами функциональной диспепсии;
- отсутствие побочных эффектов.

Подобные результаты применения итоприда в дозе 50 мг 3 раза в сутки в течение 4 нед получены в Клинике пропедевтики внутренних болезней, гастрологии, гастроэнтерологии Первого МГМУ им. Сеченова под руководством В.Т. Ивашкина. Исследователи обнаружили полное исчезновение жалоб у 46,6% больных функциональной диспепсией и значительное уменьшение их выраженности у 47,3% пациентов. При этом итоприд, как было зафиксировано и в нашем исследовании, оказывал хороший эффект и в отношении других функциональных гастроэнтерологических жалоб (тошноты, изжоги, метеоризма, нарушений стула), часто сопутствующих функциональной диспепсии (Ивашкин В.Т. и др., 2009).

ИПП и прокинетики в современных алгоритмах терапии ФД назначают в стандартных дозировках продолжительностью от 4 до 8 нед. В случае успешной терапии рекомендуется постепенная отмена препаратов или переход на режим терапии «по требованию» (Task J., Bisschops R., Sarnelli G., 2004).

Учитывая большое значение в патогенезе функциональной диспепсии фактора хронического невроза, требуется нормализация режима работы, налаживание полноценного отдыха, устранение стрессовых факторов, нервных и эмоциональных перегрузок. В ряде случаев необходима консультация психоневролога и соответствующая медикаментозная терапия анксиолитиками, трициклическими антидепрессантами и, как правило, при отсутствии эффекта от ИПП и прокинетиков, при рефрактерной боли или не купируемых диспептических жалобах (тошнота/рвота). В этом случае показано применение селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (см. алгоритмы, представленные на рис. 5.1 и 5.2). Препараты назначаются внутрь, перед сном, в стандартной дозировке с последующей оценкой эффекта через 4–6 нед. Общая длительность лечения может составить до 6 мес. Данные препараты способствуют снижению уровня депрессии по шкале Гамильтона, уменьшению выраженности болей в эпигастрии и «негастроэнтерологических» (общих) жалоб (Охлобыстина О.З., 2007).

Если говорить о перспективах медикаментозной терапии ФД, корригирующей моторно-эвакуаторные расстройства при ФД, то здесь следует сказать, что в настоящее время на испытаниях находится довольно большое количество лекарственных средств (Task J., 2011).

Так, наиболее перспективным среди них является акотиамид¹ (Z-338) — первый холинергик, достоверно улучшающий в эксперименте на животных

как аккомодацию желудка (Suzuki H., Hibi T., 2010; Tack J., Janssen P., 2011), так и эвакуаторную функцию, не обладая побочными эффектами на сердечно-сосудистую систему (длительность QT-интервала) (Yoshii K., Hirayama M., Nakamura T. et al., 2011; Matsunaga Y., Tanaka T., Yoshinaga K. et al., 2011). По данным исследования акотиамида[®] (фаза II и III) в дозе 100 мг три раза в день (месяц), обнаружен настолько выраженный положительный эффект коррекции симптомов постпрандиального дистресс-синдрома, что препарат может стать лидером для пациентов данной группы (Matsueda K., Hongo M., Tack J. et al., 2010; Matsueda K., Hongo M., Tack J. et al., 2011; Tack J., Masaoka T., Janssen P., 2011).

Положительные результаты получены и от применения ряда традиционных средств, в частности фитопрепарата риккуншито (Япония) (Shiratori M. et al., 2011; Suzuki H. et al., 2009; Yakabi K. et al., 2010; Kusunoki H. et al., 2010). Есть предположения, что данный фитопрепарат успешно подавляет анорексию через усиление секреции грелина, усиливает желудочную аккомодацию через высвобождение NO и активизирует эвакуаторную активность желудка.

Безусловно, последние два десятилетия ознаменовались значительным продвижением в области понимания функциональных расстройств ЖКТ, и в частности ФД, однако многие аспекты этой группы патологий остаются неизвестными. Наиболее актуальным сейчас стоит вопрос о развитии и совершенствовании фармакологического лечения ФД, ведь большинство препаратов, используемых сегодня для терапии ФД, нацелены только на один из множества патогенетических факторов заболевания. Дальнейшее изучение патофизиологических процессов, вовлеченных в формирование ФД, поможет в выработке концепций новых лекарственных препаратов и новых подходов к лечению таких пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

Барановский А.Ю., Шукина О.Б., Голофеевский В.Ю. Отдаленные результаты эрадикационной терапии у больных хроническим хеликобактериозом // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1998. — Т. 8. № 6. — С. 250.

Барановский А.Ю., Шукина О.Б. Функциональная диспепсия. — СПб. 2001. — 21 с.

Белоусов А.С., Водолагин В.Д., Жаков В.П. Диагностика, дифференциальная диагностика и лечение болезней органов пищеварения. — М.: Медицина, 2002. — 424 с.

Буеверов А.О., Маев И.В., Самсонов А.А., Кочетов С.А. Разработка оптимального алгоритма диагностики и лечения функциональной диспепсии // Клин. перспект. в гастроэнтерол., гепатол. — 2010. — № 5. — с. 3–9.

Григорьев П.Я., Яковенко Э.П. Абдоминальные боли: этиология, патогенез, диагностика, врачебная тактика // Практикующий врач. — 2002. — № 1. — С. 39–41.

Жуков Н.А., Сорокина Е.А., Ахмедов В.А., и др. Висцеральная гиперчувствительность слизистой оболочки толстой кишки у больных синдромом раздраженного кишечника — причина невоспалительных ее изменений и болевого синдрома // Экспер. и клин. гастроэнтерол. — 2003. — № 5. — С. 75–78.

Звягин А.А., Щербаков П.Л., Почивалов А.В. Эффективность антисекреторного действия второго поколения ингибиторов протонной помпы при функциональной диспепсии у детей // Педиатрия. — 2008. — Т. 87, № 6.

Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Киприанис В.А. Функциональная диспепсия: Краткое практическое руководство. — М.: МЕДпресс-информ, 2011. — 112 с.

Ивашкин В.Т., Шульпекова Ю.О. Нервные механизмы болевой чувствительности // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2002. — Т. 12, № 4. — С. 16–21.

Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л. Гастроэнтерология. Национальное руководство: Краткое издание / Под ред. В.Т. Ивашкина, Т.Л. Лапиной. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 480 с.

Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., Маев И.В. Физиологические основы моторно-эвакуаторной функции пищеварительного тракта // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2007. — № 5. — С. 4–10, <http://medi.ru/doc/272102.htm>

Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Лапина Т.Л., Картавенко И.М. и др. Диагностика и лечение функциональной диспепсии. Методическое пособие. — М., 2010. — 30 с.

Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Лапина Т.Л. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2012. — Т. 22, № 3. — С. 80–92.

Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Трухманов А.С. Эффективность применения ганатона (итоприда гидрохлорида) в лечении больных функциональной диспепсией // Фарматека. — 2009. — № 13. — с. 50–54.

Картавенко И.М. Морфофункциональная оценка ДПК у лиц с функциональной диспепсией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2008. — 23 с.

Комаров Ф.И., Заводская И.С., Морева Е.В. и др. Нейрогенные механизмы гастродуоденальной патологии (экспериментальные и клинические данные). — М.: Медицина, 1988. — 256 с.

Ливзан М.А., Осипенко М.Ф. Синдром перекреста функциональных заболеваний пищеварительного тракта // РМЖ. — 2012. — № 15. — С. 768–771.

Маев И.В., Самсонов А.А., Буеверов А.О., Кочетов С.А. Место прокинетики в последних алгоритмах диагностики и лечения функциональной диспепсии // РМЖ. — 2010. — № 9. — С. 549–554.

Маев И.В., Самсонов А.А. Применение современных антацидных средств в терапии кислотозависимых заболеваний желудочно-кишечного тракта // Справочник поликлинического врача. — 2005. — Т. 3, № 5. — С. 39–49.

Маев И.В., Самсонов А.А., Одинцова А.Н. и др. Перспективы применения нового прокинетики с двойным механизмом действия в терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Фарматека. — 2009. — № 2. — С. 1–5.

Минушкин О.Н., Лощина Ю.Н. Эффективность применения препарата Ганатон в лечении больных ГЭРБ // Эффективная фармакотерапия в гастроэнтерологии. — 2008. — № 3. — С. 20–24.

Охлобыстина О.З. Некоторые особенности патогенеза, клиники, диагностики и лечения синдрома функциональной диспепсии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2007. — 24 с.

Пелешук А.П., Ногаллер А.П., Ревенок Е.Н. Функциональные заболевания пищеварительной системы. — Киев, 1985. — 200 с.

Пиманов С.И., Силивончик Н.Н. Римский III консенсус: избранные разделы и комментарии: Пособие для врачей. — Витебск: Изд-во ВГМУ, 2006. — 160 с.

Трухманов А.С., Маев И.В., Самсонов А.А. Особенности назначения современных антацидных средств при кислотозависимых заболеваниях // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2009. — Т. 19, № 2. — С. 85–89.

Фролькис А.В. Функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта. — Л.: Медицина, 1991. — 224 с.

Циммерман Я.С. «Западноевропейизмы» и их место в современной русской медицинской терминологии, другие спорные терминологические проблемы // Клин. мед. — 2000. — № 1. — С. 59–63.

Шептулин А.А. Механизмы возникновения и современные принципы лечения диспепсических расстройств у больных хроническим гастритом // Клин. мед. — 1999. — № 9. — С. 40–44.

Шептулин А.А. Неязвенная диспепсия: проблемы диагностики и лечения // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1997. — № 1. — С. 24–27.

Шептулин А.А. Париет — новый блокатор протонного насоса // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2000. — № 3. — С. 12–16.

Шептулин А.А. Синдром неязвенной диспепсии // Новый мед. журн. — 1997. — № 2. — С. 18–20.

Шептулин А.А. Современные представления о патогенезе, диагностике и лечении синдрома функциональной диспепсии // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2003. — № 1. — С. 19–25.

Шептулин А.А. Функциональная диспепсия, наиболее часто задаваемые вопросы. Интервью // РМЖ. — 2012. — № 35. — С. 1683–1688.

Шептулин А.А. Хронический гастрит с синдромом диспепсии // Пособие для врачей. — М., 1999. — 8 с.

Amarapurkar D.N., Rank P. Randomized, double-blind, comparative study to evaluate the efficacy and safety of ganaton (itopride hydrochloride) and mosapride citrate in the management of functional dyspepsia // J. Indian Med. Assoc. — 2004. — Vol. 102. — P. 735–760.

Ameloot K, Janssen P., Scarpellini E. et al. Endocannabinoid control of gastric sensorimotor function in man // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2010. — Vol. 31. — P. 1123–1131.

Ang D., Talley N.J., Simren M. et al. Review article: endpoints used in functional dyspepsia drug therapy trials // Aliment Pharmacol. Ther. — 2011. — Vol. 33. — P. 634–649.

Arisawa T., Tahara T., Shibata T. et al. Genetic polymorphisms of cyclooxygenase-1 (COX-1) are associated with functional dyspepsia in Japanese women // J. Womens Health (Larchmt). — 2008. — Vol. 17. — P. 1039–1043.

Arisawa T., Tahara T., Shibata T. et al. Genetic polymorphisms of molecules associated with inflammation and immune response in Japanese subjects with functional dyspepsia // Int. J. Mol. Med. — 2007. — Vol. 20. — P. 717–723.

Aro P., Talley N.J., Agréus L. et al. Functional dyspepsia impairs quality of life in the adult population // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2011. — Vol. 33. — P. 1215–1224.

Aro P., Talley N.J., Ronkainen J. et al. Anxiety is associated with uninvestigated and functional dyspepsia (Rome III criteria) in a Swedish population-based study // Gastroenterology. — 2009. — Vol. 137. — P. 94–100.

Azpiroz F., Bouin M., Camilleri M. et al. Mechanisms of Hypersensitivity in IBS And Functional disorders // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2007. — Vol. 19 (Suppl. 1). — P. 62–88.

Bennett E.J., Piesse C., Palmer K., et al. Functional Gastrointestinal disorders: psychological, social, and somatic features // *Gut.* — 1998. — Vol. 42. — P. 414–420.

Bharucha A.E., Manduca A., Lake D.S. et al. Gastric motor disturbances in patients with idiopathic rapid gastric emptying // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2011. — Vol. 23. — P. 617e252.

Blum A.L. et al., Lack of effect of treatment *Helicobacter pylori* infection in patients with nonulcer dyspepsia // *N. Engl. J. Med.* — 1998. — Vol. 339. — P. 1975.

Boekema P.J., van Dam E.F., Bots M.L. et al. Associations between use of alcohol, coffee and smoking and functional bowel symptoms in the general dutch population // *DDW.* — New Orleans, 1998. — Abstract A1070. Brun R., Kuo B. Functional dyspepsia // *Ther. Adv. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 3, N 3. — P. 145–164.

Buckley M., O'Morain C. Prevalence of *Helicobacter pylori* in non-ulcer dyspepsia // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 1995. — Vol. 9 (Suppl. 2). — P. 53–58.

Caldarella M.P., Azpiroz F., Malagelada J.-R. Antro-fundic dysfunction in functional dyspepsia // *Gastroenterology.* — 2003. — Vol. 124. — P. 1202–1229.

Camilleri M., Dubois D., Coulie B. et al. Prevalence and socioeconomic impact of upper gastrointestinal disorders in the United States: results of the US Upper Gastrointestinal Study // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2005. — Vol. 3. — P. 543–552.

Camilleri M., Malagelada J.R., Kao P.C., Zinsmeister A.R. Gastric and autonomic responses to stress in functional dyspepsia // *Dig. Dis. Sci.* — 1986. — Vol. 31. — P. 1169–1177.

Camilleri M. Functional dyspepsia: mechanisms of symptom generation and appropriate management of patients // *Gastroenterol. Clin. North Am.* — 2007. — Vol. 36. — P. 649–664.

Camilleri M. A primer on intestinal motility and visceral hyperalgesia // *AGA Postgraduate Course Syllabus.* — 2002. — P. 139–141.

Canan O., Ozcay F., Ozbay-Hosnut F. et al. Value of the Likert dyspepsia scale in differentiation of functional and organic dyspepsia in children // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2011. — Vol. 52. — P. 392–398.

Chen S.L., Ji J.R., Xu P. et al. Effect of domperidone therapy on nocturnal dyspeptic symptoms of functional dyspepsia patients // *World J. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 16. — P. 613–617.

Chen T.S., Lee Y.C., Chang F.Y. et al. Psychosocial distress is associated with abnormal gastric myoelectrical activity in patients with functional dyspepsia // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2006 Jul. — Vol. 41, N 7. — P. 791–796.

Choung R.S., Locke G.R., Schleck C.D. et al. Do distinct dyspepsia subgroups exist in the community? A population-based study // *Am. J. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 102. — P. 1983–1989.

Chua A.S., Bekkering M., Rovati L.C., Keeling P.W. Clinical efficacy and prokinetic effect of the CCK-A antagonist loxiglumide in nonulcer dyspepsia // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 1994. — Vol. 713. — P. 451–453.

Coffin B., Azpiroz F., Malagelada J.R. Selective gastric hypersensitivity and reflex hyporeactivity in functional dyspepsia // *Gastroenterology.* — 1991. — Vol. 100. — P. A431.

Coffin B., Bortolotti C., Bourgeois O., Denicourt L. Efficacy of a simethicone, activated charcoal and magnesium oxide combination (Carbosymag®) in functional

dyspepsia: results of a general practice-based randomized trial // *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 35. — P. 494–499.

Collen M.J., Loebenberg M.J. Basal gastric acid secretion in nonulcer dyspepsia with or without duodenitis // *Dig. Dis. Sci.* — 1989. — Vol. 34. — P. 246–250.

Corinaldesi R., Stanghellini V., Raiti C. et al. Effect of chronic administration of cisapride on gastric emptying of a solid meal and on dyspeptic symptoms in patients with idiopathic gastroparesis // *Gut.* — 1987. — Vol. 28. — P. 300–305.

Corsetti M., Caenepeel P., Fischler B. et al. Impact of coexisting irritable bowel syndrome on symptoms and pathophysiological mechanisms in functional dyspepsia // *Am. J. Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 99. — P. 1152–1159.

Corsetti M., Tack J. Mechanisms of functional dyspepsia and its relation to IBS // *Irritable Bowel Syndrome. Diagnosis and Treatment* / Eds M. Camilleri., M.C. Spiller. — London: W.B.Saunders, 2002. — P. 117–126.

Dederding J.P., Lemann M., Jian R., Rambaud J.C. Study of sensory perception and adaption to distension of proximal stomach in chronic idiopathic dyspepsia // *Gut.* — 1988. — Vol. 94. — P. A91.

Delgado-Aros S., Camilleri M., Cremonini F. et al. Contributions of gastric volumes and gastric emptying to meal size and postmeal symptoms in functional dyspepsia // *Gastroenterology.* — 2004. — Vol. 127. — P. 1685–1694.

Di Mario F., Stefani N., Dal Bo N. et al. Helicobacter Pylori eradication in functional dyspepsia: a prospective seven years study // *Gut.* — 2003. — Vol. 52 (Suppl. VI). — P. A138.

Dizdar V., Gilja O.H., Hausken T. Increased visceral sensitivity in Giardia-induced postinfectious irritable bowel syndrome and functional dyspepsia. Effect of the 5HT(3)-antagonist ondansetron // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2007. — Vol. 19. — P. 977–982.

Drossman D.A., Creed F.H., Fava G.A. et al. Psychosocial aspects of the functional gastrointestinal disorders // *Gastroenterol. Int.* — 1995. — Vol. 8. — P. 47–90.

Drossman D.A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process // *Gastroenterology.* — 2006. — Vol. 130. — P. 1377–1390.

El-Omar E., Penman I., Ardill J.E. et al. A substantial proportion of non-ulcer dyspepsia patients have the same abnormality of acid secretion as duodenal ulcer patients // *Gut.* — 1995. — Vol. 36. — P. 534–538.

El-Serag H.B., Talley N.J. Systemic review: the prevalence and clinical course of functional dyspepsia // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2004. — Vol. 19. — P. 643–654.

Feinle C. Interaction between duodenal sensitivity to lipids and gastric motility: its role in functional dyspepsia motility // *Clin. Perspect. Gastroenterol.* — 1998 March. — Vol. 41. — P. 7–9.

Feinle-Bisset C., Vozzo R., Horowitz M., Talley N.J. Diet, food intake and disturbed physiology in the pathogenesis of symptoms in functional dyspepsia // *Am. J. Gastroenterol.* — 2003. — Vol. 99. — P. 170–181.

Fisher R.S. Altered visceral perception is responsible for functional (nonulcer) dyspepsia // *Pract. Gastroenterol.* — 1999. — Vol. 23, N 5. — P. 57–61.

Ford A.C., Marwaha A., Lim A., Moayyedi P. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of irritable bowel syndrome in individuals with dyspepsia // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2010. — Vol. 8. — P. 401–409.

Friesen C.A., Lin Z., Singh M. et al. Antral inflammatory cells, gastric emptying, and electrogastronomy in pediatric functional dyspepsia // *Dig. Dis. Sci.* — 2008. — Vol. 53. — P. 2634–2640.

Führer M., Vogelsang M., Hammer J. A double blind, placebo controlled study of the oral capsaicin test in patients with functional dyspepsia // *Gut*. — 2008. — Vol. 57(Suppl. 11). — P. A38.

Futagami S., Shindo T., Kawagoe T. et al. Migration of eosinophils and CCR2-/CD68-double positive cells into the duodenal mucosa of patients with postinfectious functional dyspepsia // *Am. J. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 105. — P. 1835–1842.

Geeraerts B., Mimidis K., van Oudenhove L. et al. Role of endogenous opioids in the control of gastric sensorimotor function // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2008. — Vol. 20. — P. 1094–1102.

Geeraerts B., Tack J. Functional dyspepsia: past, present, and future // *J. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 43. — P. 251–255.

Geeraerts B., Van Oudenhove L., Boesmans W. et al. Influence of acute tryptophan depletion on gastric sensorimotor function in humans // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2011. — Vol. 300. — P. G228–235.

Ghoshal U.C., Singh R., Chang F.Y. et al. Epidemiology of uninvestigated and functional dyspepsia in Asia: facts and fiction // *J. Neurogastroenterol. Motil.* — 2011. — Vol. 17. — P. 235–244.

Halder S.L., Locke 3rd G.R., Schleck C.D. et al. Natural history of functional gastrointestinal disorders: a 12-year longitudinal population-based study // *Gastroenterology*. — 2007. — Vol. 133. — P. 799–807.

Hammer J., Eslick G.D., Howell S.C. et al. Diagnostic yield of alarm features in irritable bowel syndrome and function dyspepsia // *Gut*. — 2004. — Vol. 53. — P. 666–672.

Hanevik K., Hausken T., Morken M.H. et al. Persisting symptoms and duodenal inflammation related to *Giardia duodenalis* infection // *J. Infect.* — 2007. — Vol. 55. — P. 524–530.

Hanevik K., Dizdar V., Langeland N., Hausken T. Development of functional gastrointestinal disorders after *Giardia lamblia* infection // *BMC Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 9. — P. 27–27.

Harsch I.A., Koebnick C., Tasi A.M. et al. Ghrelin and obestatin levels in type 2 diabetic patients with and without delayed gastric emptying // *Dig. Dis. Sci.* — 2009. — Vol. 54. — P. 2161–2166.

Haug T.T., Wilhelmsen I., Berstad A., Ursin H. Life events and stress in patients with functional dyspepsia compared with patients with duodenal ulcer and healthy controls // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1995. — Vol. 30. — P. 524–530.

Holtmann G., Goebell H., Talley N.J. Impaired small intestinal peristaltic reflexes and sensory thresholds are independent functional disturbances in patients with chronic unexplained dyspepsia // *Am. J. Gastroenterol.* — 1996. — Vol. 91. — P. 485–491.

Holtmann G., Siffert W., Haag S. et al. G-protein beta 3 subunit 825 CC genotype is associated with unexplained (functional) dyspepsia // *Gastroenterology*. — 2004. — Vol. 126. — P. 971–979.

Holtmann G., Talley N.J., Goebell H. Association between *H. pylori*, duodenal mechanosensory thresholds and small intestinal motility in chronic unexplained dyspepsia // *Dig. Dis. Sci.* — 1996. — Vol. 41. — P. 1285–1291.

Holtmann G., Kolbel C.B.M. et al. Prevalence and severity of extraintestinal symptoms in patients with functional dyspepsia [Abstract] // *Gastroenterology*. — 1993. — Vol. 104. — P. A521.

Holtmann G., Goebell H. et al. Altered vagal and intestinal mechano-sensory function in chronic unexplained dyspepsia // *Gut*. — 1998. — Vol. 42. — P. 501–506.

Holtmann G., Goebell H., Holtmann M. et al. H. pilory and functional dyspepsia: increased serum antibodies an independent risk factor // *Gastroenterology*. — 1995. — Vol. 108. — P. A116.

Holtmann G., Talley N.J. Clinician's manual on managing dyspepsia // *Life Science Communications*. — London, 2000. — 88 p. Holtmann G., Talley N.J. Hypothesis driven research and molecular mechanisms in functional dyspepsia: the beginning of a beautiful cooperation in research and practice? // *Am. J. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 101. — P. 593–595.

Holtmann G., Talley N.J., Liebrechts T. et al. A placebo-controlled trial of itopride in functional dyspepsia // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — Vol. 354. — P. 832–840.

Hotz J., Reizmagen // *Gastroenterologie / Hrbg. H. Goebell. Bd 2*. — Munchen; Wien; Baltimor, 1992. — S. 417, 426.

Hsu Y.C., Liou J.M., Yang T.H. et al. Proton pump inhibitor versus prokinetic therapy in patients with functional dyspepsia: is therapeutic response predicted by Rome III subgroups? // *J. Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 46. — P. 183–190.

Hu W.H., Wong W.M., Lam C.L. et al. Anxiety but not depression determines health care-seeking behaviour in Chinese patients with dyspepsia and irritable bowel syndrome: a population-based study // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2002. — Vol. 16. — P. 2081–2088.

Hui W.M., Shui L.P., Lam S.K. The perception of life events and daily stress in nonulcer dyspepsia // *Am. J. Gastroenterol.* — 1991. — Vol. 86. — P. 292–296. Hveem K., Hausken T., Svebak S., Berstad A. Gastric antral motility in functional dyspepsia effect of mental stress and cisapride // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1996. — Vol. 31. — P. 452–457.

Ishii M., Kusunoki H., Manabe N. et al. Evaluation of duodenal hypersensitivity induced by duodenal acidification using transnasal endoscopy // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2010. — Vol. 25. — P. 913–918.

Janssen P., Pottel H, Vos R., Tack J. Endogenously released opioids mediate meal-induced gastric relaxation via peripheral mu-opioid receptors // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2011. — Vol. 33. — P. 607–614.

Janssen P., van Oudenhove L., Bisschops R., Tack J. Idiopathic gastroparesis or functional dyspepsia with delayed gastric emptying: where is the difference? // *Gastroenterology*. — 2011. — Vol. 140. — P. 2145–2146.

Jebbink R.J., vanBerge-Henegouwen G.P. et al. Antroduodenal manometry: 14-hour ambulatory monitoring versus short-term stationary manometry in patients with functional dyspepsia // *Eur J. Gastroenterol. Hepatol.* — 1995. — Vol. 7. — P. 109–116.

Jones M.P., Ebert Ch.C. Bloating and somatosensory amplification in functional dyspepsia (FD) // *Am. J. Gastroenterol.* — 2003. — Vol. 98. — P. 63–64.

Jones R.H., Lydeard S.E., Hobbs F.D.R. et al. Dyspepsia in England and Scotland // *Gut*. — 1990. — Vol. 31. — P. 401–405.

Kaji M., Fujiwara Y., Shiba M. et al. Prevalence of overlaps between GERD, FD and IBS and impact on health-related quality of life // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2010. — Vol. 25. — P. 1151–1156.

Kanath S. Comparative evaluation of the efficacy and tolerability of itopride and metaclopramide in patients with non-ulcer dyspepsia // *JAMA-India*. — 2003. — Vol. 2. — P. 95–98.

Karamanolis G., Caenepeel P., Arts J., Tack J. Association of the predominant symptom with clinical characteristics and pathophysiological mechanisms in functional dyspepsia // *Gastroenterology*. — 2006. — Vol. 130. — P. 296–303.

Keohane J., Quigley E.M. Functional dyspepsia and nonerosive reflux disease: clinical interactions and their implications // *Med. Gen. Med.* — 2007. — Vol. 9. — P. 31.

Keohane J., Quigley E.M.M. Functional dyspepsia: The role of visceral hypersensitivity in its pathogenesis // *World J. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 12. — P. 2672–2676.

Kim J.S., Lee K.J., Kim J.H. et al. Functional gastrointestinal disorders in patients referred to specialist gastroenterologists in a tertiary hospital // *Korean J. Neurogastroenterol. Motil.* — 2004. — Vol. 10. — P. 111–117.

Kindt S., Tertychnyy A., de Hertogh G. et al. Intestinal immune activation in presumed post-infectious functional dyspepsia // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2009. — Vol. 21. — P. 832e56.

Kitapçioğlu G., Mandiracioglu A., Caymaz Bor C., Bor S. Overlap of symptoms of dyspepsia and gastroesophageal reflux in the community // *Turk. J. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 18. — P. 14–19.

Koch K.L. Motility disorders of the stomach // *Innovation towards better GI care. I. Janssen-Cilag Congress. Abstracts.* — Madrid, 1999 — P. 20–21.

Kusano M., Moki F., Hosaka H. et al. Gastroptosis is associated with less dyspepsia, rather than a cause of dyspepsia, in Japanese persons // *Intern. Med.* — 2011. — Vol. 50. — P. 667–671.

Kusano M., Zai H., Shimoyama Y. et al. Rapid gastric emptying, rather than delayed gastric emptying, might provoke functional dyspepsia // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2011. — Vol. 26(Suppl. 3). — P. 75–78.

Kusunoki H., Haruma K., Hata J. et al. Efficacy of Rikkunshito, a traditional Japanese medicine (Kampo), in treating functional dyspepsia // *Intern. Med.* — 2010. — Vol. 49. — P. 2195–2202.

Lacy B.E., Everhart K., Crowell M.D. Functional dyspepsia is associated with sleep disorders // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2011. — Vol. 9. — P. 410–414.

Lam S.K. The role of *Helicobacter pylori* on functional dyspepsia // *Innovation towards better GI care. I. Janssen-Cilag Congress. Abstracts.* — Madrid, 1999. — P. 42–43.

Lambert J.R. The role of *Helicobacter pylori* in nonulcer dyspepsia. A debate // *Gastroenterol. Clin. North Am.* — 1993. — Vol. 22. — P. 141–151.

Lee H.J., Lee S.Y., Kim J.H. et al. Depressive mood and quality of life in functional gastrointestinal disorders: differences between functional dyspepsia, irritable bowel syndrome and overlap syndrome // *Gen. HosP. Psychiatry.* — 2010. — Vol. 32. — P. 499–502.

Lee K.J., Tack J. Duodenal implications in the pathophysiology of functional dyspepsia // *J. Neurogastroenterol. Motil.* — 2010. — Vol. 16. — P. 251–257.

Lee S.Y., Lee K.J., Kim S.J., Cho S.W. Prevalence and risk factors for overlaps between gastroesophageal reflux disease, dyspepsia, and irritable bowel syndrome: a population-based study // *Digestion.* — 2009. — Vol. 79. — P. 196–201.

Lemann M., Dederding J.P., Flourie B. et al. Abnormal perception of visceral pain in response to gastric distension in chronic idiopathic dyspepsia. The irritable stomach syndrome // *Dig. Dis. Sci.* — 1991. — Vol. 36. — P. 1249–1254.

Li X., Chen H., Lu H. et al. The study on the role of inflammatory cells and mediators in postinfectious functional dyspepsia // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 45. — P. 573–581.

Liebrechts T., Adam B., Bredack C. et al. Small bowel homing T cells are associated with symptoms and delayed gastric emptying in functional dyspepsia // *Am. J. Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 106. — P. 1089–1098.

Lin Z., Eaker E.Y., Sarosiek I., McCallum R. Gastric myoelectrical activity and gastric emptying in patients with functional dyspepsia // *Am. J. Gastroenterol.* — 1999. — Vol. 94. — P. 2384–2389.

Mahadeva S., Goh K.L. Epidemiology of functional dyspepsia: a global perspective // *World J. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 12, N 17. — P. 2661–2666.

Malagelada J.-R. Upper G.I. management issues for functional dyspepsia // *Innovation towards better GI care. I. Janssen-Cilag Congress. Abstracts.* — Madrid, 1999. — P. 38–39.

Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. et al.; European Helicobacter Study Group. Management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht IV/ Florence Consensus Report // *Gut.* — 2012 May. — Vol. 61, N 5. — P. 646–664.

Malfertheiner P. Helicobacter pylori eradication in functional dyspepsia — new evidence for symptomatic benefit // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2001. — Vol. 13(Suppl. 2). — P. 9–13.

Manabe N., Haruma K., Hata J. et al. Clinical characteristics of Japanese dyspeptic patients: is the Rome III classification applicable? // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 45. — P. 567–572.

Manabe N., Nakamura K., Hara M. et al. Impaired gastric response to modified sham feeding in patients with postprandial distress syndrome // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2011. — Vol. 23. — P. 215–219e112.

Matsueda K., Hongo M., Tack J. et al. Clinical trial: dose-dependent therapeutic efficacy of acotiamide hydrochloride (Z-338) in patients with functional dyspepsia — 100 mg t.i.d. is an optimal dosage // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2010. — Vol. 22. — P. 618e173.

Matsueda K., Hongo M., Tack J. et al. Efficacy and safety of acotiamide (Z-338) administered orally for 4-weeks in patients with functional dyspepsia: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial in Japan // *Gastroenterology.* — 2011. — Vol. 140(Suppl. 1). — P. S-30 (abstract).

Matsunaga Y., Tanaka T., Yoshinaga K. et al. Acotiamide hydrochloride (Z-338), a new selective acetylcholinesterase inhibitor, enhances gastric motility without prolonging QT interval in dogs: comparison with cisapride, itopride, and mosapride // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 2011. — Vol. 336. — P. 791–800.

Mayer E.A., Aziz Q., Coen S. et al. Brain imaging approaches to the study of functional GI disorders: a Rome working team report // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2009. — Vol. 21. — P. 579–596.

Mayer E.A., Bradesi S., Chang L. et al. disorders: from animal models to drug development // *Gut.* — 2008. — Vol. 57. — P. 384–404.

Mayer E.A., Gebhart G.F. Basic and clinical aspects of visceral hyperalgesia // *Gastroenterology.* — 1994. — Vol. 107. — P. 271–293.

McCallum R.W. The dyspepsia algorithm // *Pract. Gastroenterol.* — 1998. — Vol. 22, N 6. — P. 26–38.

McCull K. et al., Symptomatic benefit from eradicating Helicobacter pylori infection in patients with nonulcer dyspepsia // *N. Engl. J. Med.* — 1998. — Vol. 338. — P. 1869.

Mearin F., Cucala M., Azpiroz F., Malagelada J.R. The origin of symptoms on the brain-gut axis in functional dyspepsia // *Gastroenterology.* — 1991. — Vol. 101. — P. 999–1006.

Mearin F., Perez-Oliveras M., Perello A. et al. Dyspepsia and irritable bowel syndrome after a Salmonella gastroenteritis outbreak: one-year follow-up cohort study // *Gastroenterology.* — 2005. — Vol. 129. — P. 98–104.

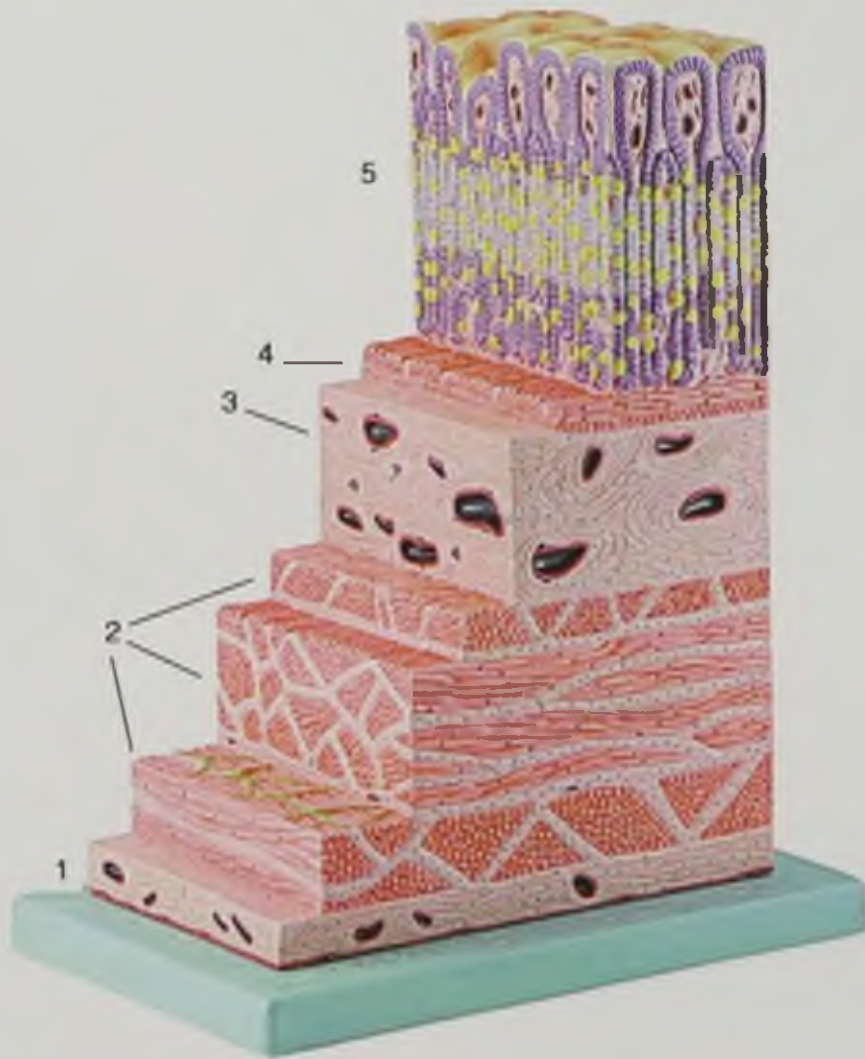


Рис. 1.9. Строение стенки желудка (Netter F., 2003). 1 — серозная оболочка; 2 — мышечные слои; 3 — подслизистая основа; 4 — мышечная пластинка слизистой оболочки; 5 — слизистая оболочка

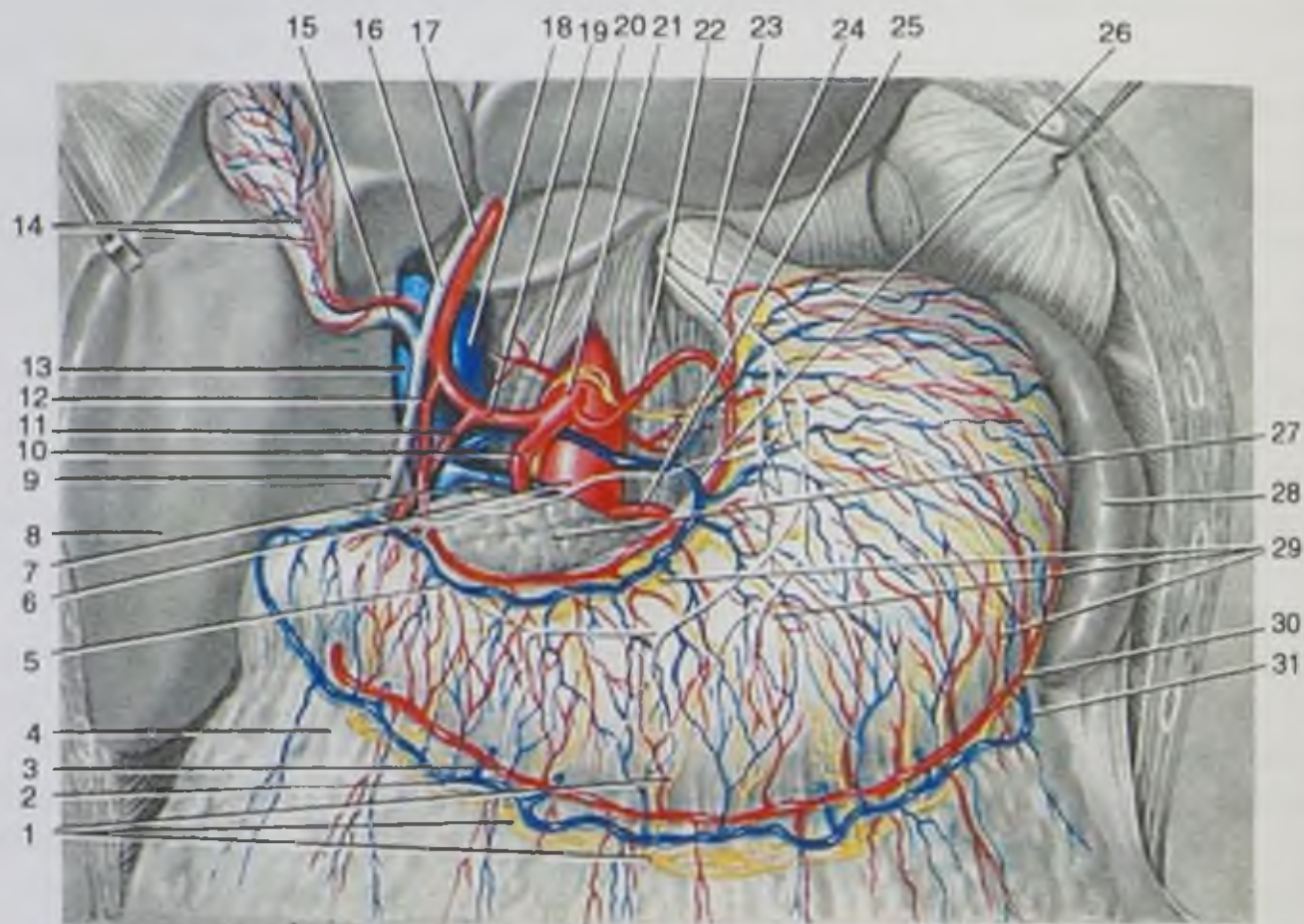


Рис. 1.11. Лимфатические и кровеносные сосуды желудка, вид спереди (БМЭ, 1959): 1 и 29 — лимфатические сосуды и узлы; 2 и 31 — *v. gastro — epiplolca dext. et sin.*; 3 и 30 — *a. gastro — epiplolca dext. et sin.*; 4 — *omentum majus*; 5 и 26 — *v. gastrica dext. et sin.*; 6 — *aorta abdominalis*; 7 — *v. lienalis*; 8 — *lobus dext. hepatis*; 9 — *ductus choledochus*; 10 и 25 — *a. lienalis*; 11 — *a. gastro — duodenalis*; 12 — *a. gastrica dext.*; 13 — *v. portae*; 14 — *vasa cystica*; 15 — *ductus cysticus*; 16 — *ductus hepaticus*; 17 — *a. hepatica propria*; 18 — *v. cava inf.*; 19 — *a. hepatica communis*; 20 — *a. phrenica*; 21 — *truncus coellacus*; 22 — *a. gastrica sin.*; 23 и 24 — *n. vagus dext. et sin.*; 27 — *pancreas*; 28 — *lien*

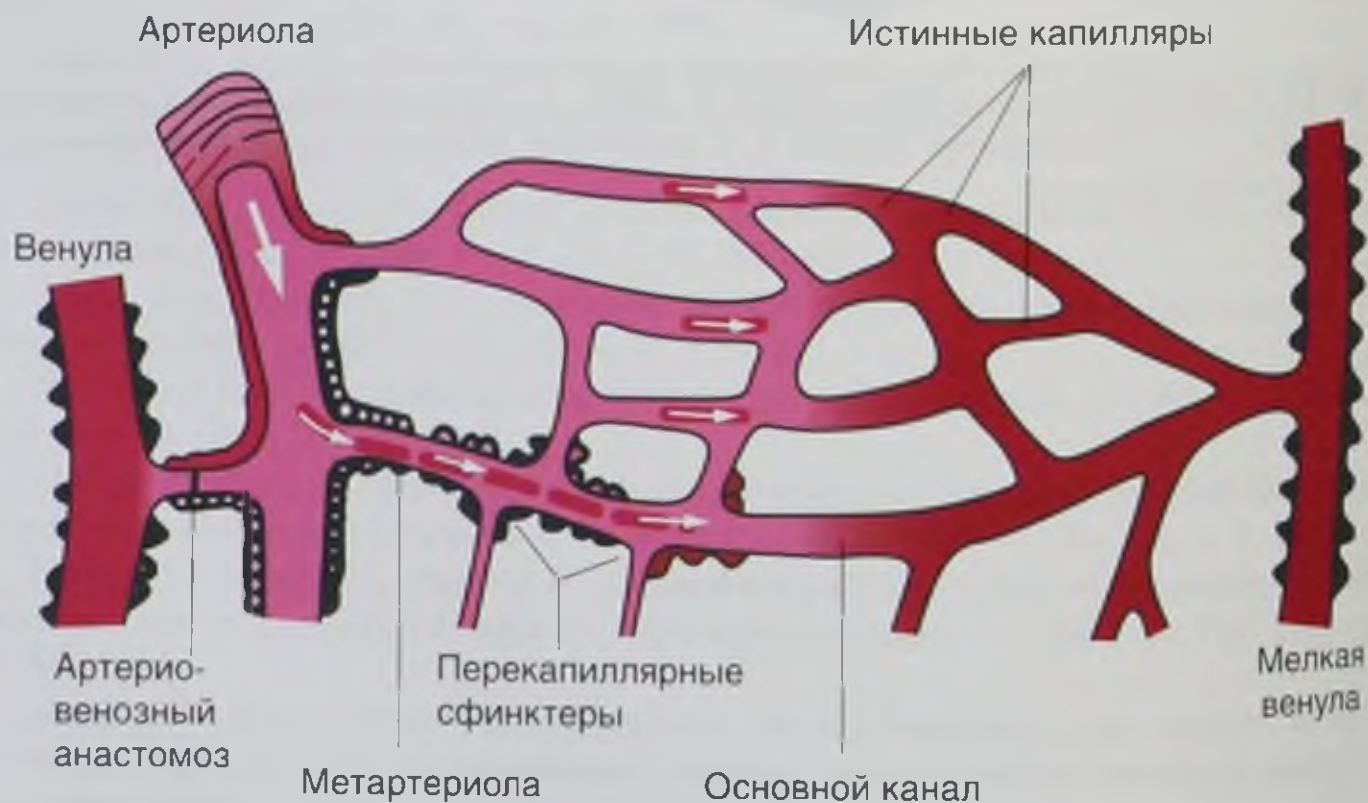


Рис. 1.12. Схема микроциркуляторного русла (Guth P. H., Leung F. W., 1987)

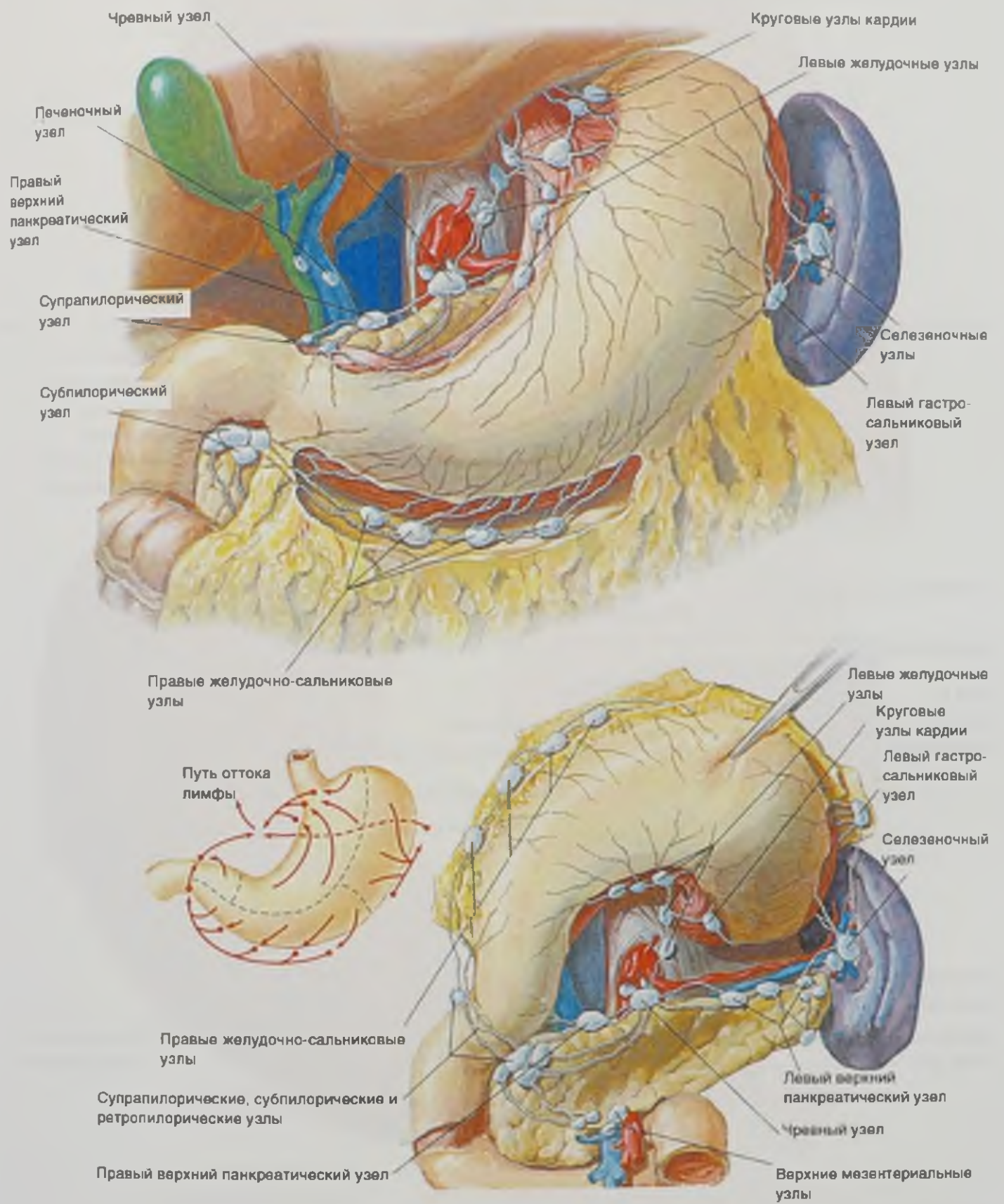


Рис. 1.14. Лимфатические узлы желудка (Netter F., 2003)

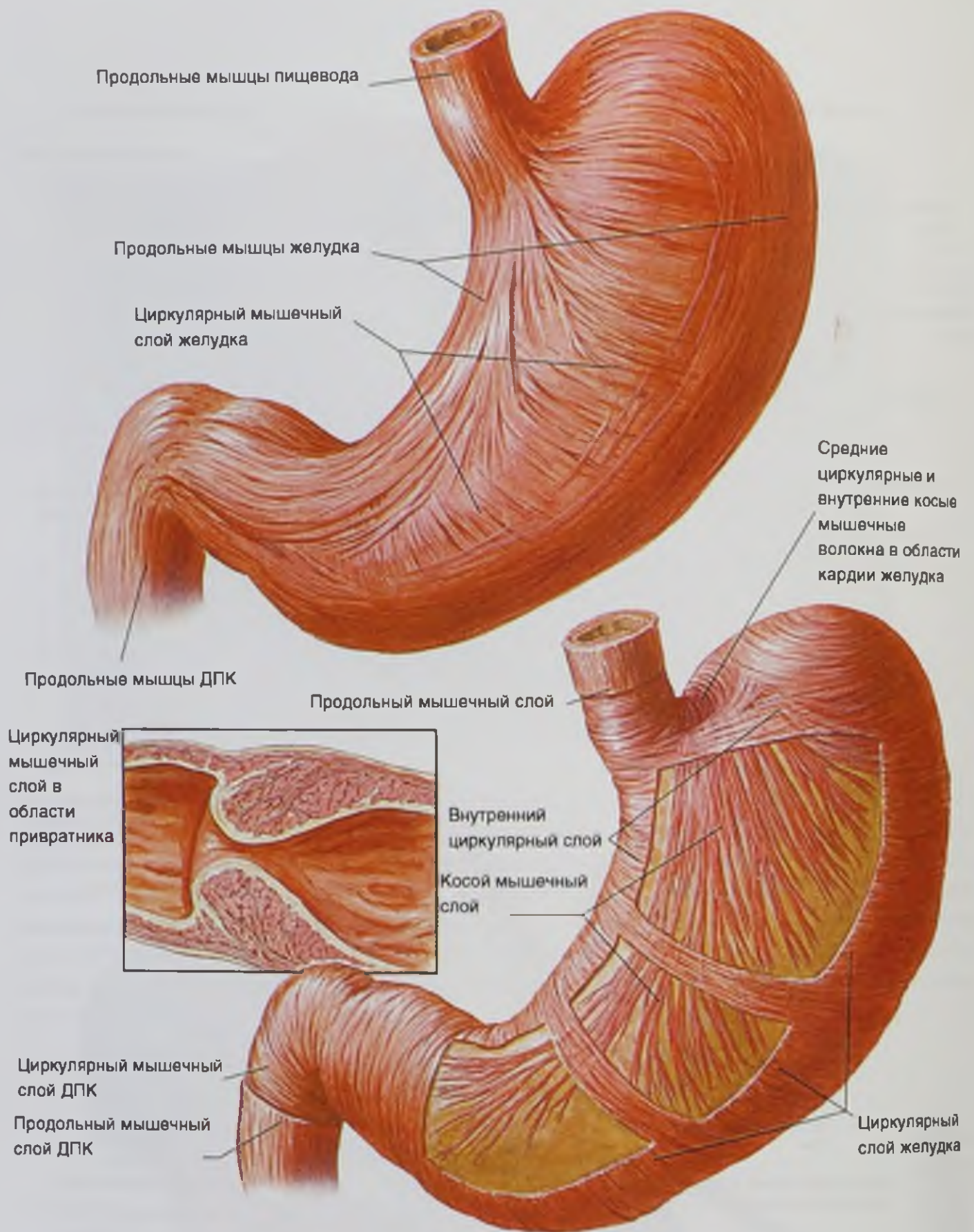


Рис. 1.16. Мышечные слои стенки желудка (Netter F., 2003)



Рис. 1.17. Кардиальный отдел желудка (Netter F., 2003). Z — пограничная линия слизистой оболочки пищевода



Рис. 1.18. Строение слизистой оболочки желудка (Netter F., 2003)



Рис. 1.19. Внешний вид слизистой желудка: 1 — желудочные складки; 2 — желудочные поля; 3 — желудочные ямки (Анатомический атлас, <http://www.likar.info/>)

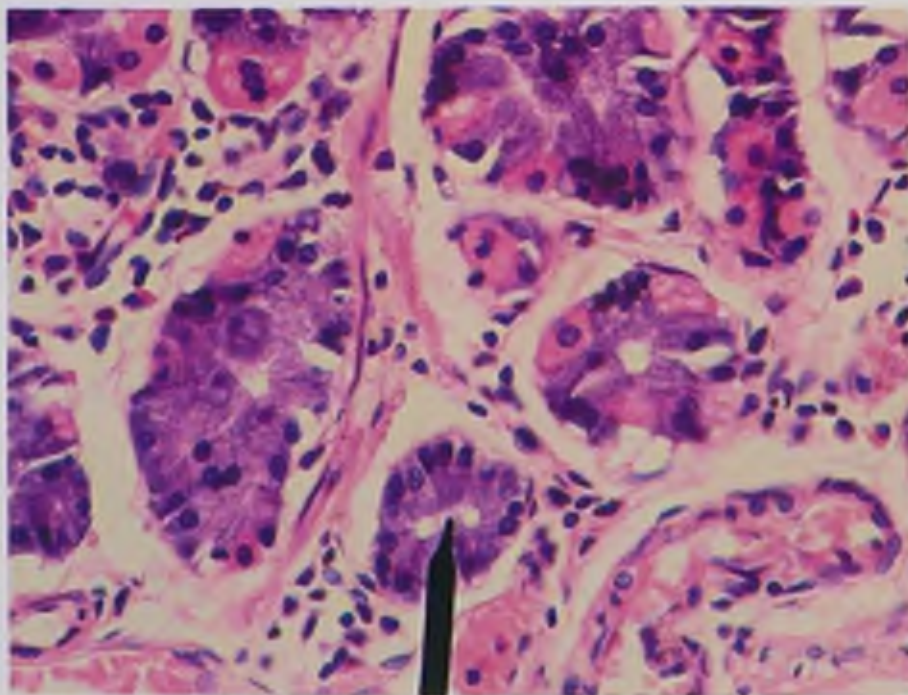


Рис. 1.23. Гистологическая картина главной клетки оксинтной железы желудка (показана стрелкой) <https://ru.wikipedia.org/wiki> (Главная клетка)

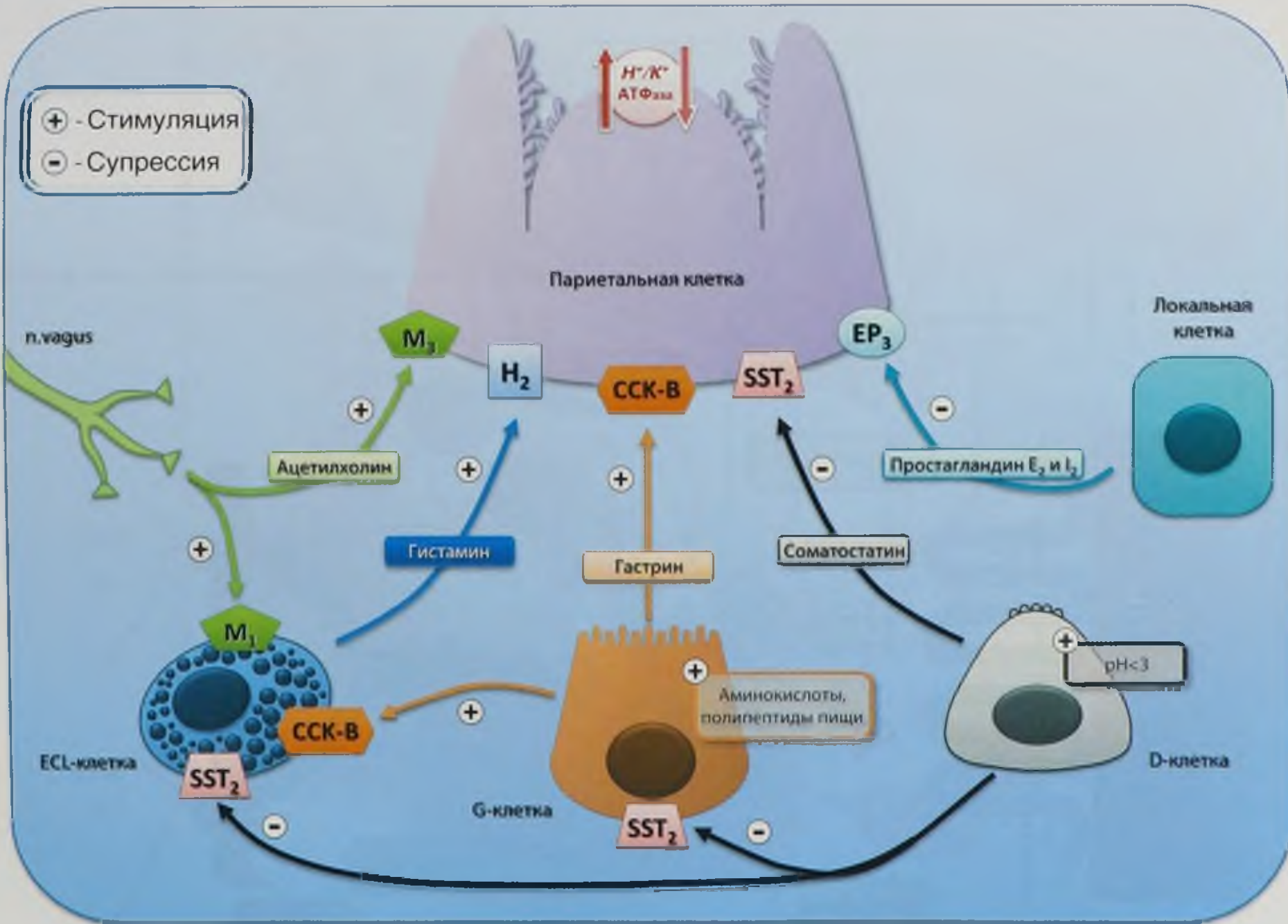


Рис. 2.6. Регуляция секреции соляной кислоты в желудке (Андреев Д.Н. и др., 2014)

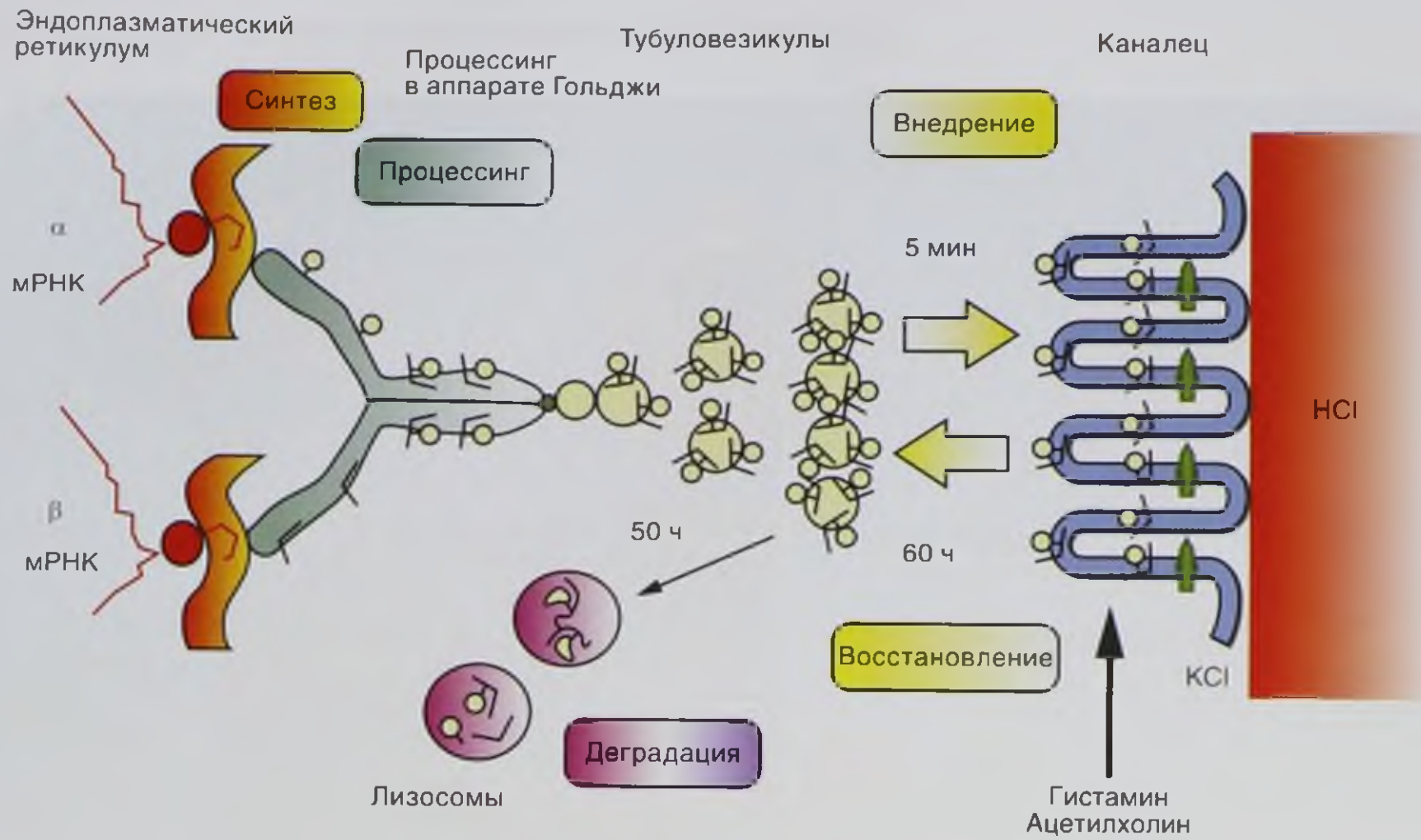


Рис. 2.13. Жизненный цикл протонной помпы (Modlin I., Sachs G., 1999)

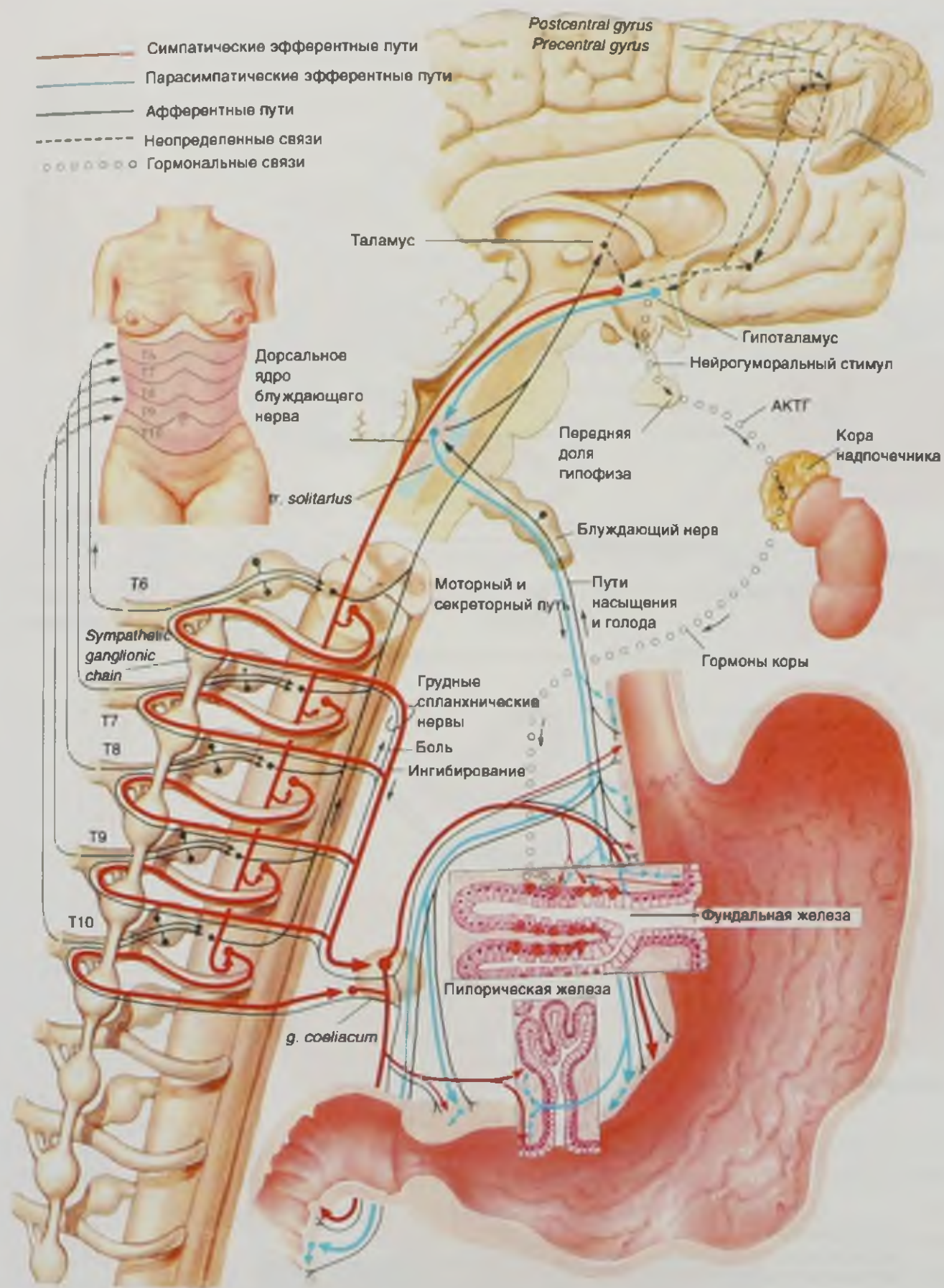


Рис. 2.14. Пути нервной регуляции желудочной секреции (Netter F., 2003)

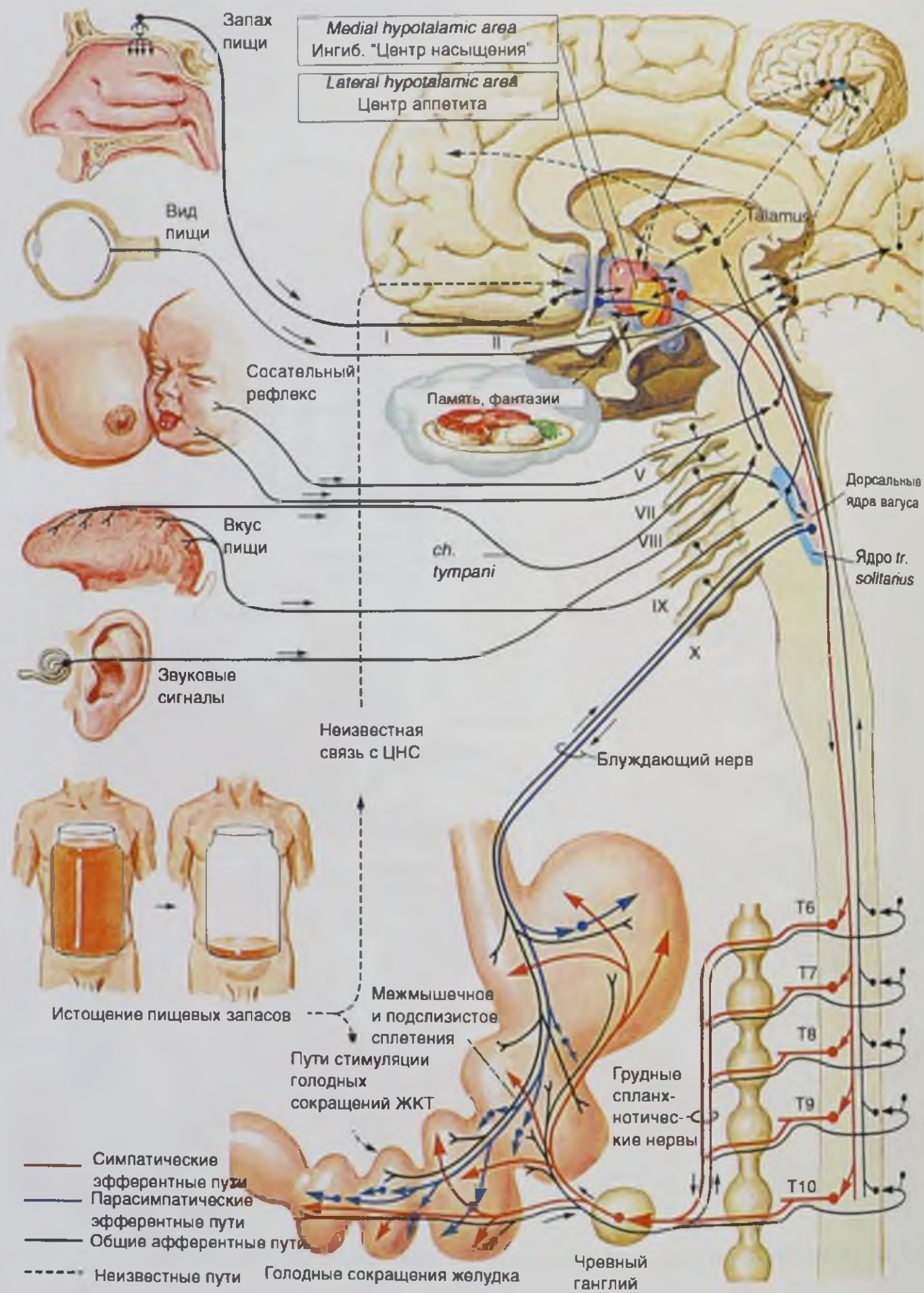


Рис. 2.15. Пути реализации чувств голода, аппетита и насыщения (Netter F., 2003)

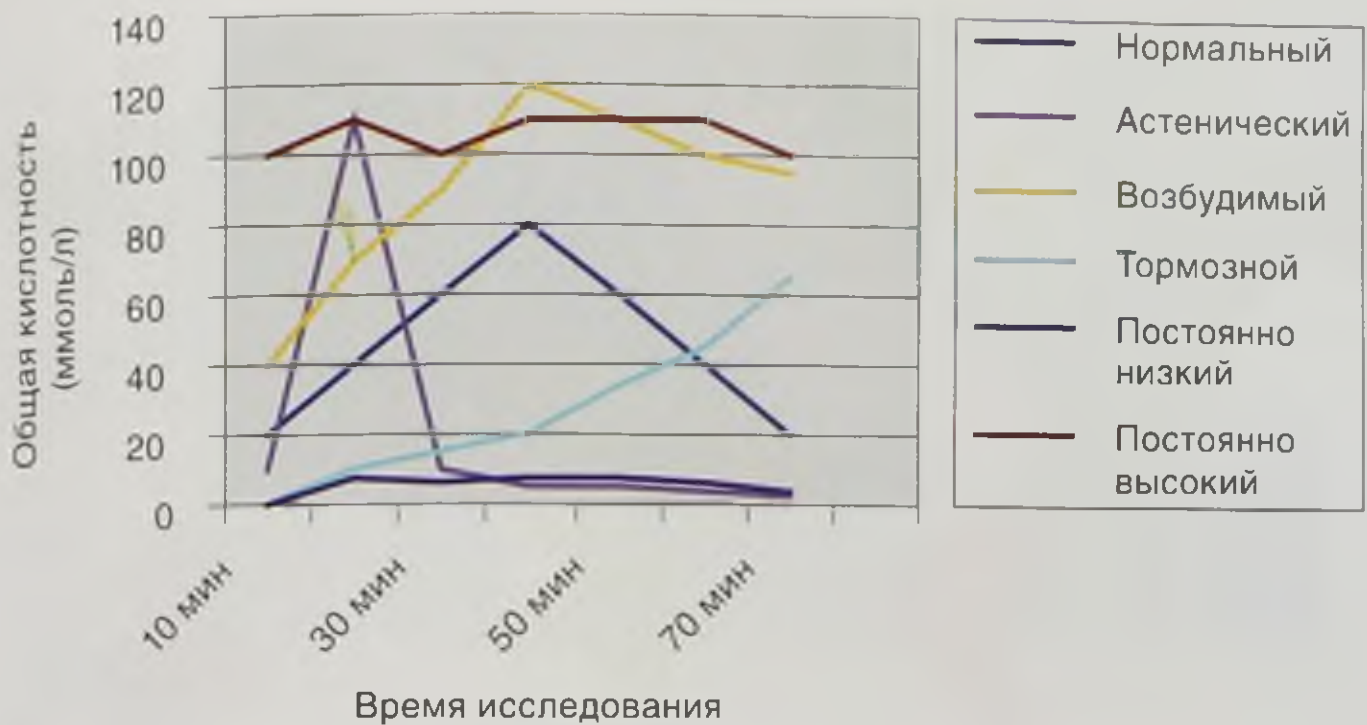


Рис. 3.2. Графики секреторного ответа желудочных желез (по данным исследования общей кислотности в ммоль/л методом тонкого зонда, после субмаксимальной стимуляции гистамином на 10 мин зондирования)

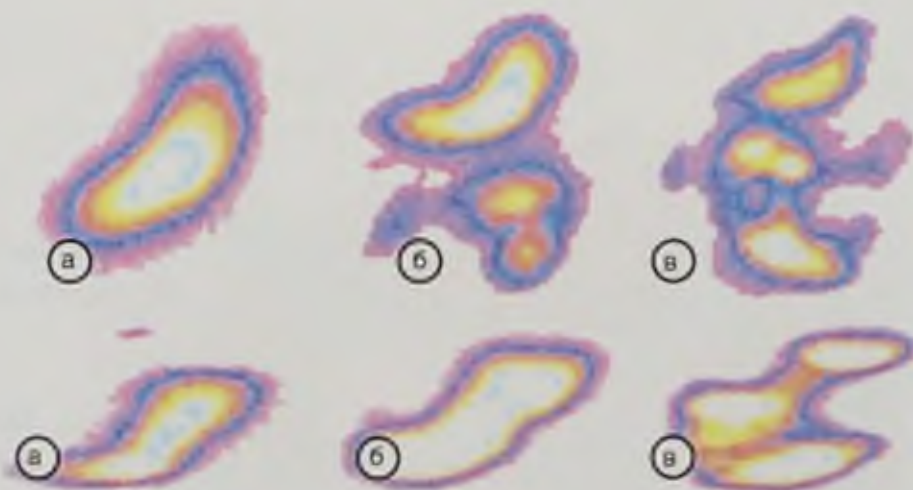


Рис. 3.13. Сцинтиграфические изображения желудка и кишечника на 1 мин (а), 27 мин (б) и 90 мин (в) гастросцинтиграфического исследования в норме (верхний ряд) и при замедлении желудочной эвакуации функционального характера (нижний ряд)



Рис. 4.4. Картина удвоения привратника при эндоскопическом исследовании (Naidoo R., Singh B., 2012)

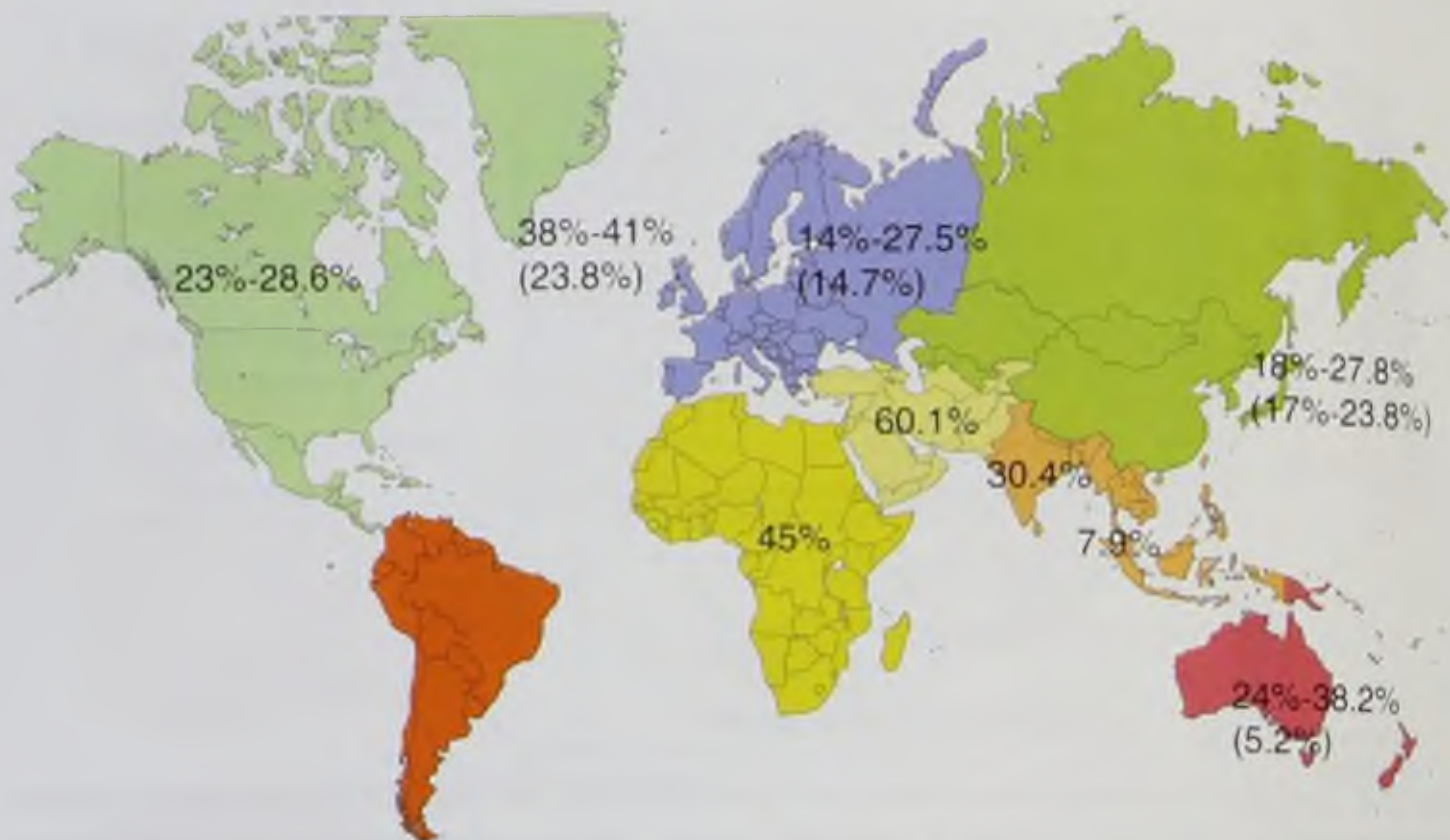


Рис. 6.2. Глобальная распространенность симптомов диспепсии и ФД (указано в скобках) (Mahadeva S., 2006)

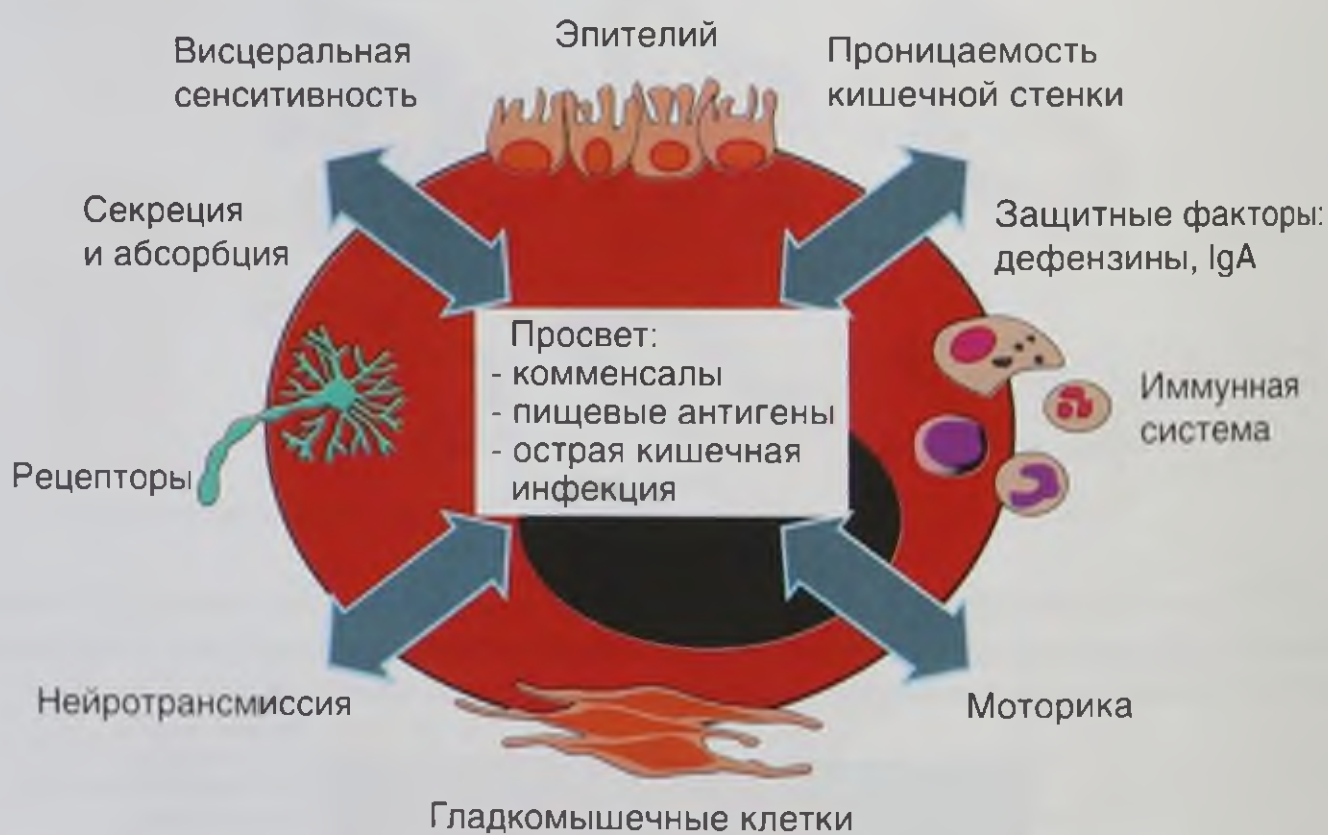


Рис. 6.4. Основные факторы, участвующие в развитии гиперчувствительности на модели СРК (Verdu E.F., Riddle M.S., 2012)

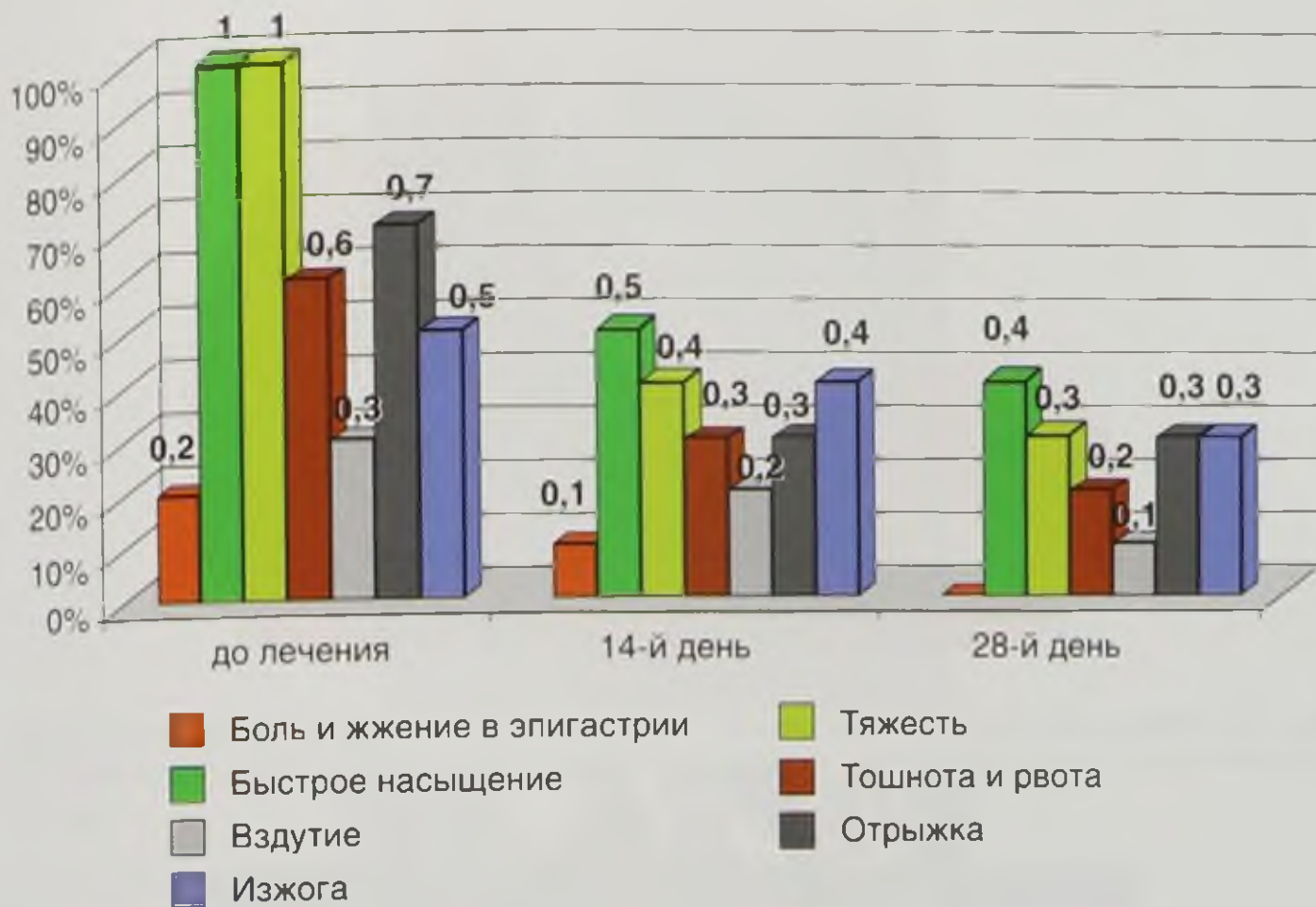


Рис. 6.7. Динамика жалоб пациентов с функциональной диспепсией на фоне терапии итопридом

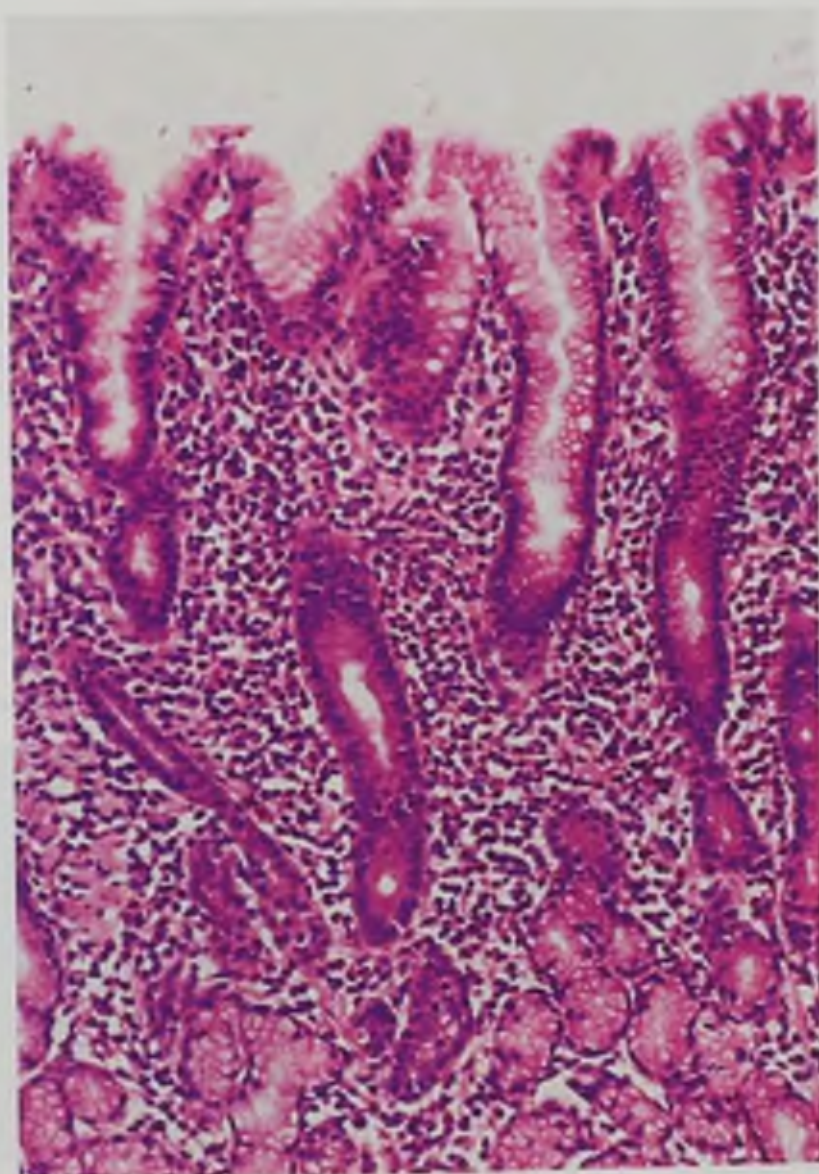


Рис. 7.2. Катаральный гастрит (Emory T.S. et al., 2000)

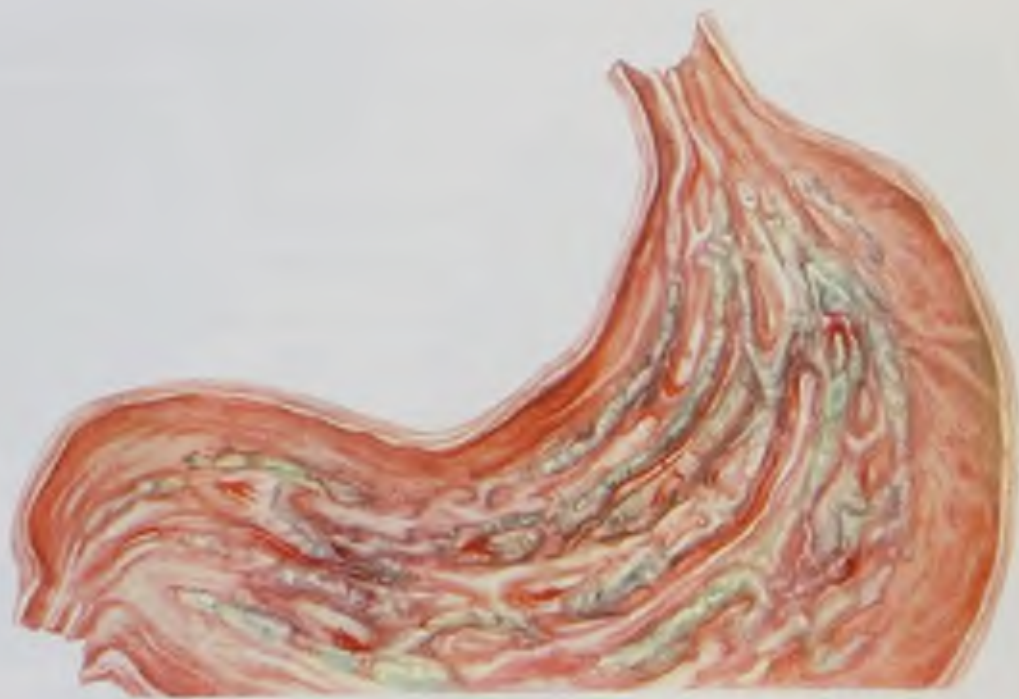


Рис. 7.3. Фибринозный гастрит при уремии (<http://www.medical-enc.ru/19/images/uremia.jpg>)

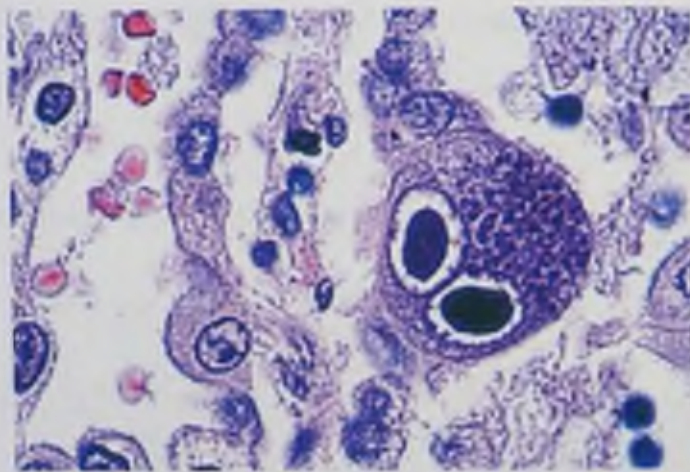


Рис. 7.4. Включения при цитомегаловирусной инфекции

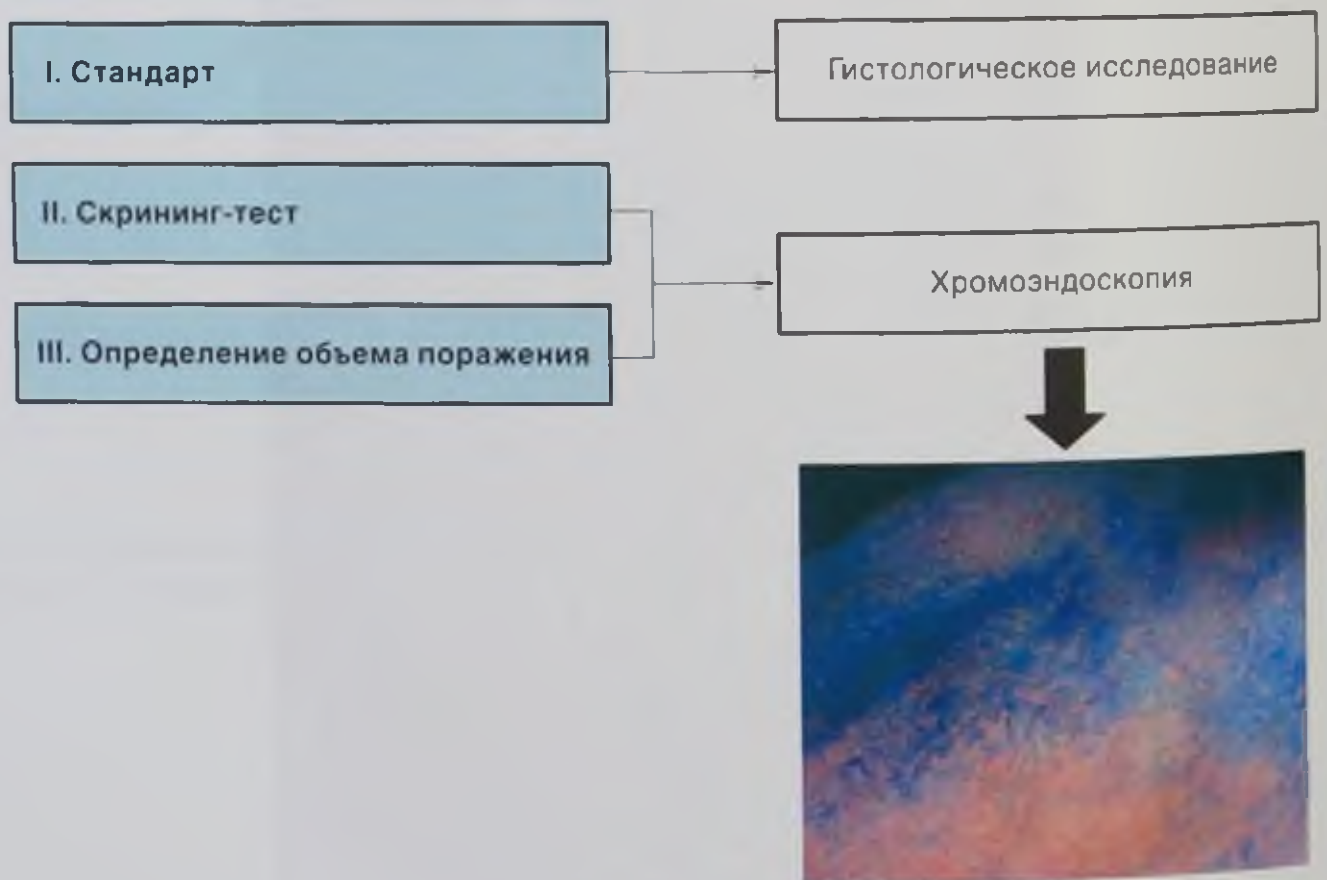


Рис. 7.11. Диагностика кишечной метаплазии (Масв И.В., Зайратьянц О.В., Кучерявый Ю.А. 2006)

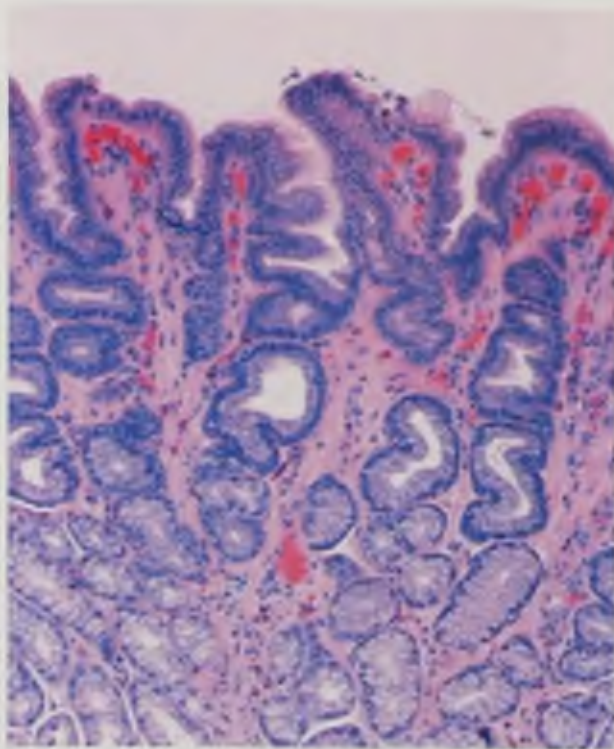


Рис. 7.13. Хронический химический (желчный) гастрит (интернет-портал www.pathology-pics.com)

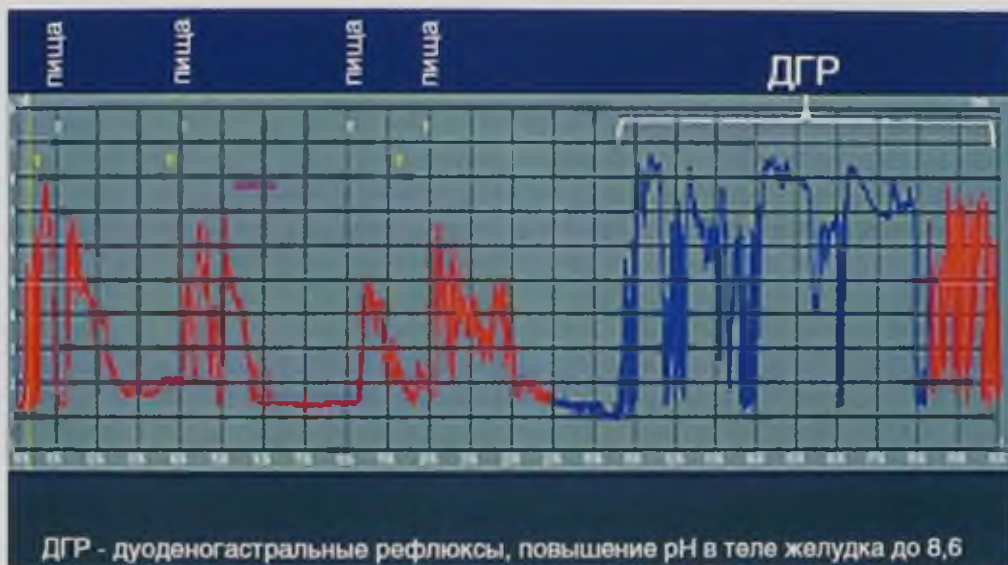


Рис. 7.14 Регистрация дуоденогастрального рефлюкса при 24-часовой рН-метрии (Сторонова О.А., Трухманов А.С., 2012)

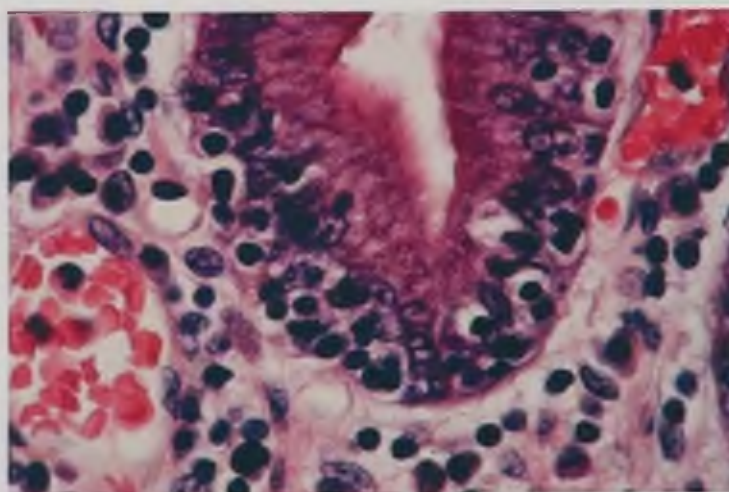


Рис. 7.15. Увеличение содержания интраэпителиальных лимфоцитов, инфильтрация эпителия сочетается с инфильтрацией собственной пластинки слизистой оболочки желудка (Owen D.A., 2003)

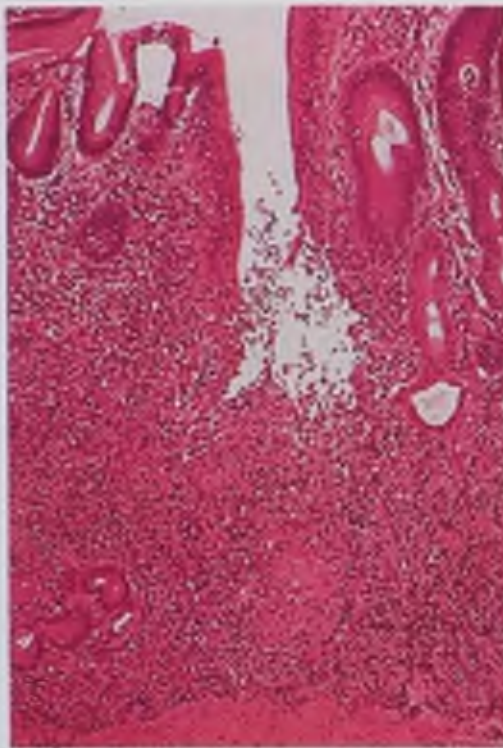


Рис. 7.18. Неказеозная гранулема в собственной пластинке слизистой оболочки желудка (Emory T.S. et al., 2000)

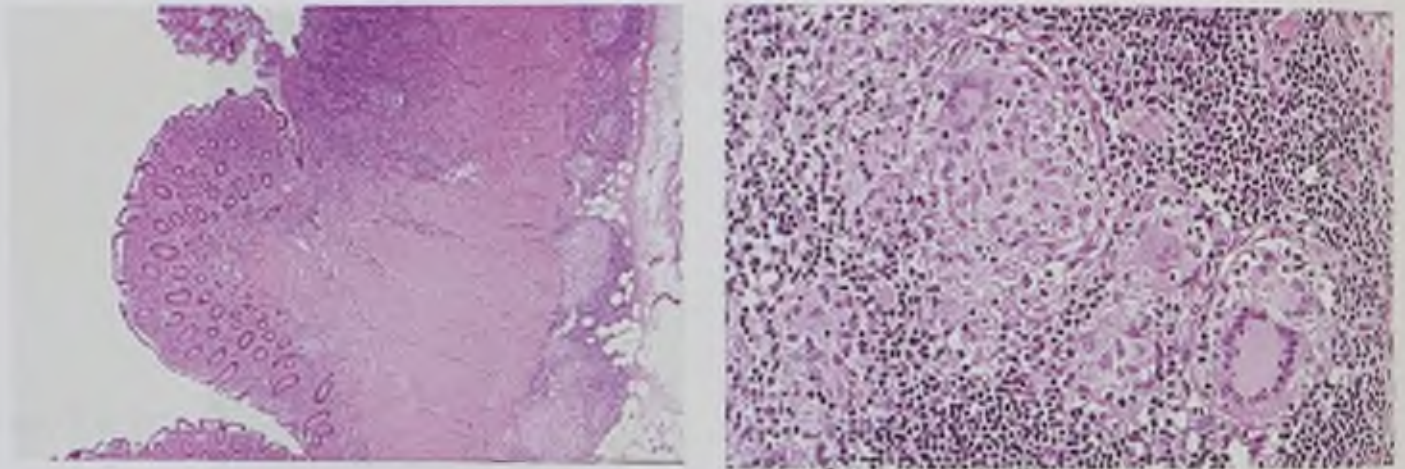


Рис. 7.19. Болезнь Крона с локализацией в желудке

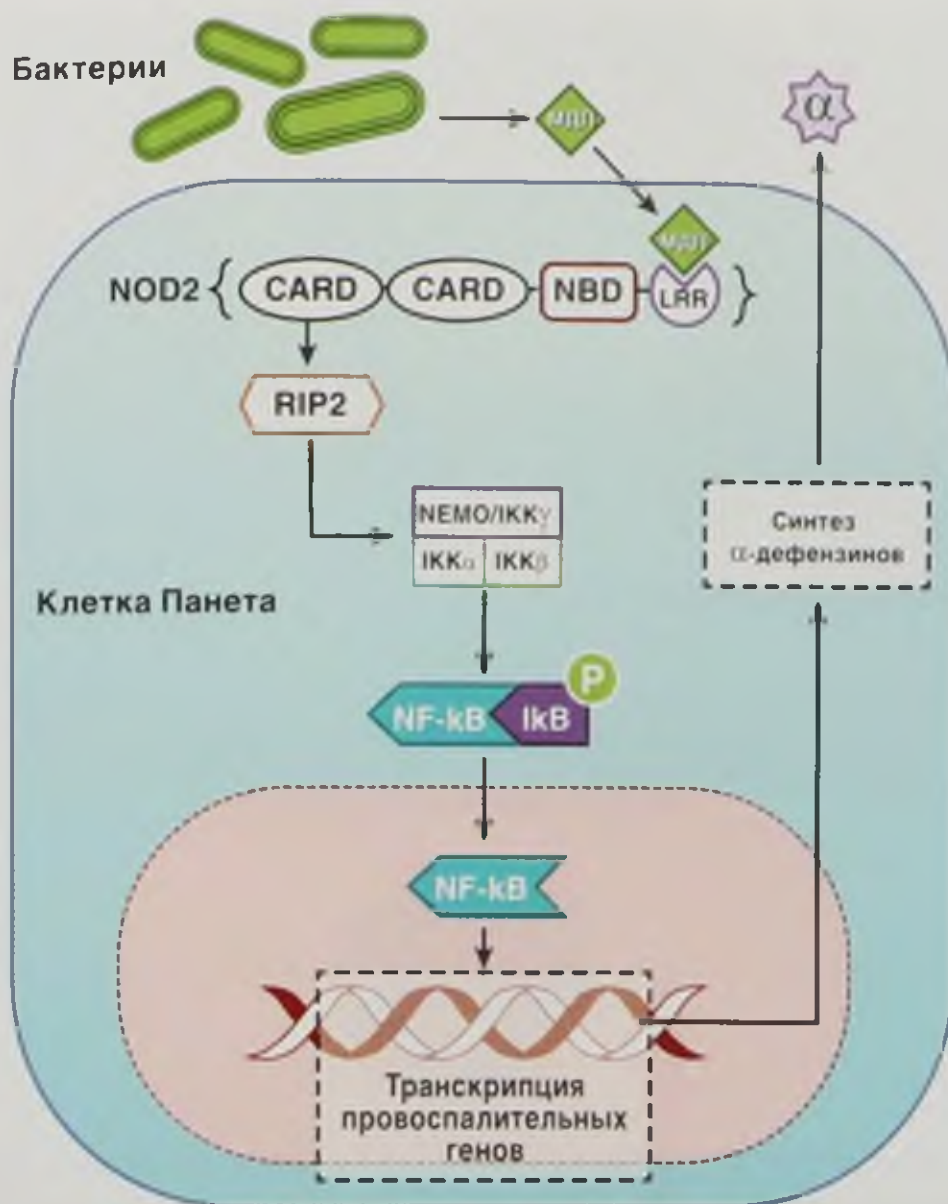


Рис. 7.20. Процессы внутриклеточной сигнальной трансдукции, ассоциированные с продукцией α -дефензинов клетками Панета (Macv I.V., Andreev D.N., 2014)

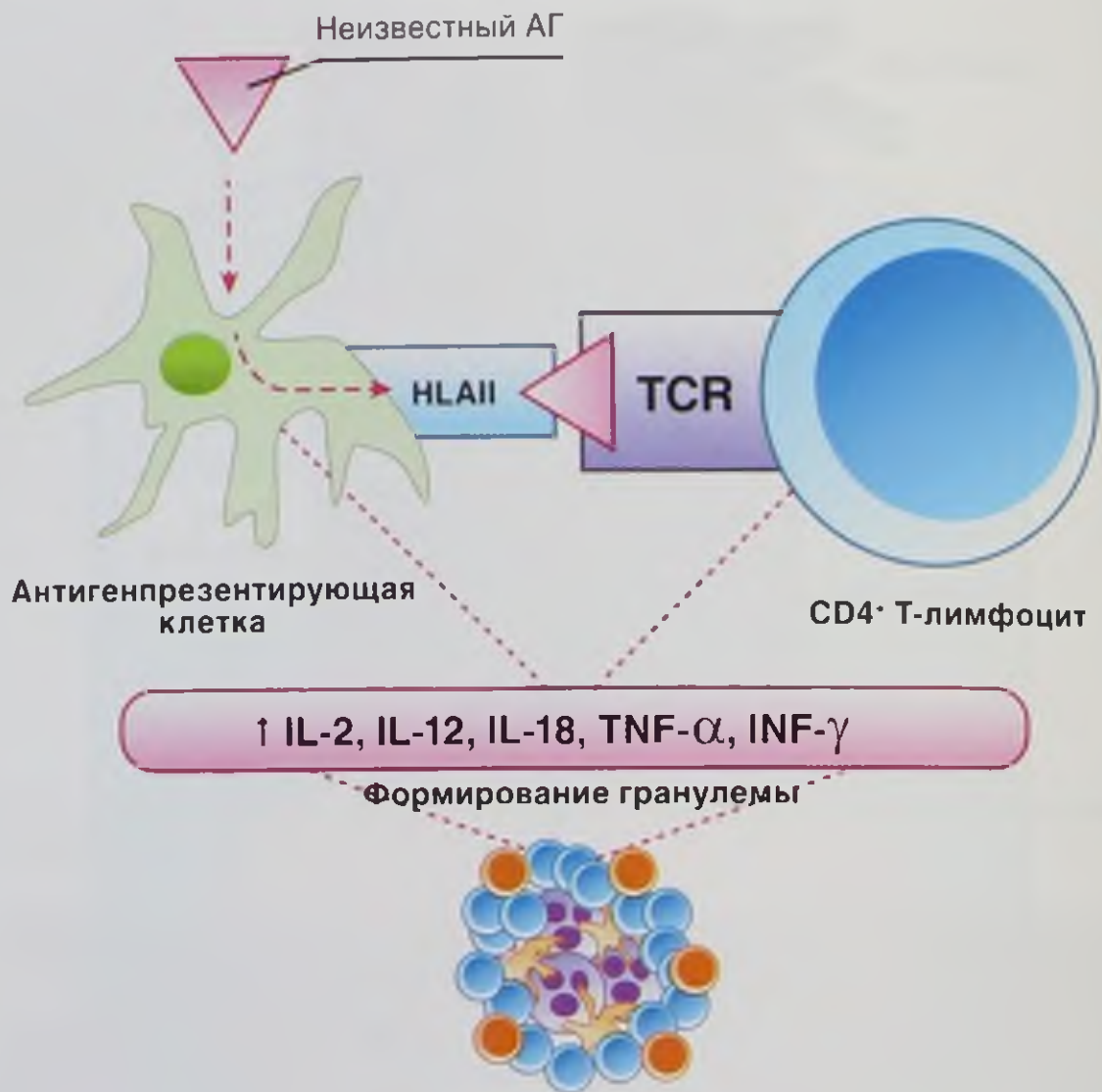


Рис. 7.22. Гипотеза иммунопатогенеза саркоидоза. АГ — антиген, HLA II — молекула главного комплекса гистосовместимости II класса, TCR — T-клеточный рецептор

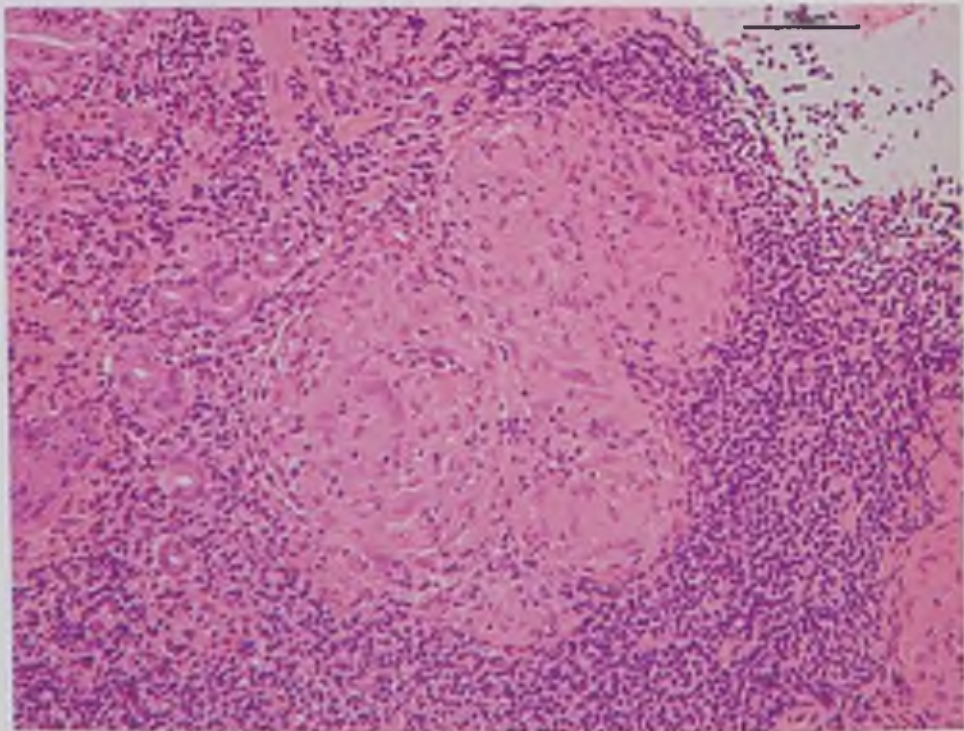


Рис. 7.23. Гистологическая картина гастробиоптата больного саркоидозом желудка: неказеозная эпителиоидноклеточная гранулема в собственной пластинке слизистой оболочки желудка (окраска гематоксилин и эозин, ×200)*

* Изображение предоставлено с любезного разрешения Minoru Inomata (Отдел респираторной медицины, Японский медицинский центр Красного Креста, Токио, Япония).

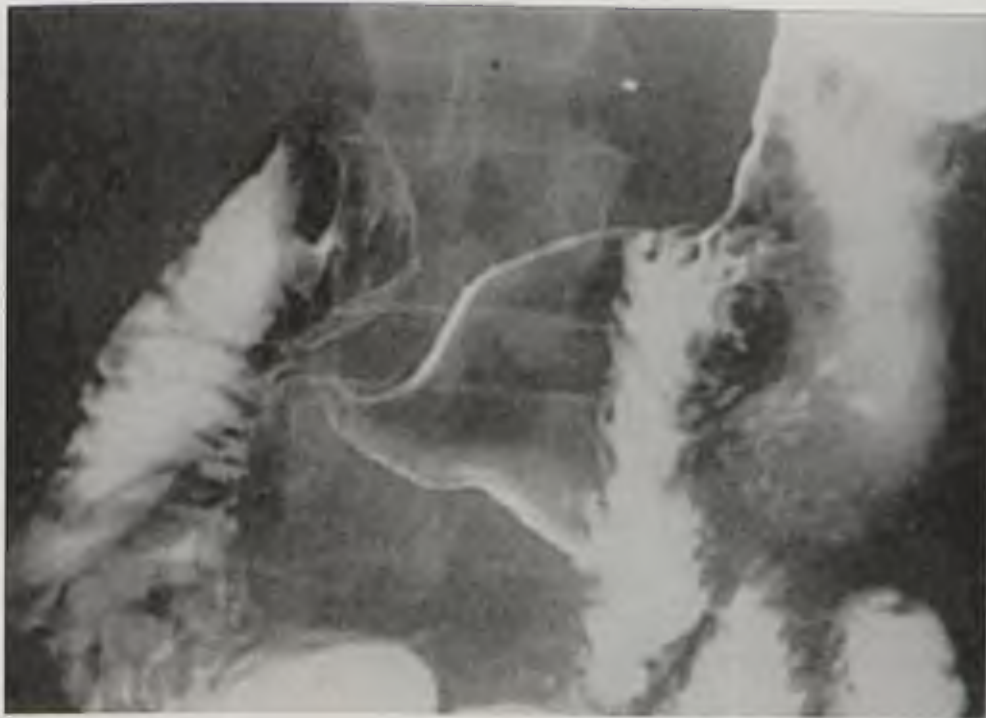


Рис. 7.21. Рентгенография желудка с двойным контрастированием у пациента с гастроудуоденальной формой болезни Крона: симптом «бараньего рога»*



Рис. 8.8. Резистентность *H. pylori* к основным антибактериальным препаратам первой линии эрадикационной терапии в мире (De Francesco V. et al., 2010)

*Изображение предоставлено с любезного разрешения профессора Марка Левайна (Marc S. Levine) из Отдела радиологии Госпиталя Пенсильванского университета США.

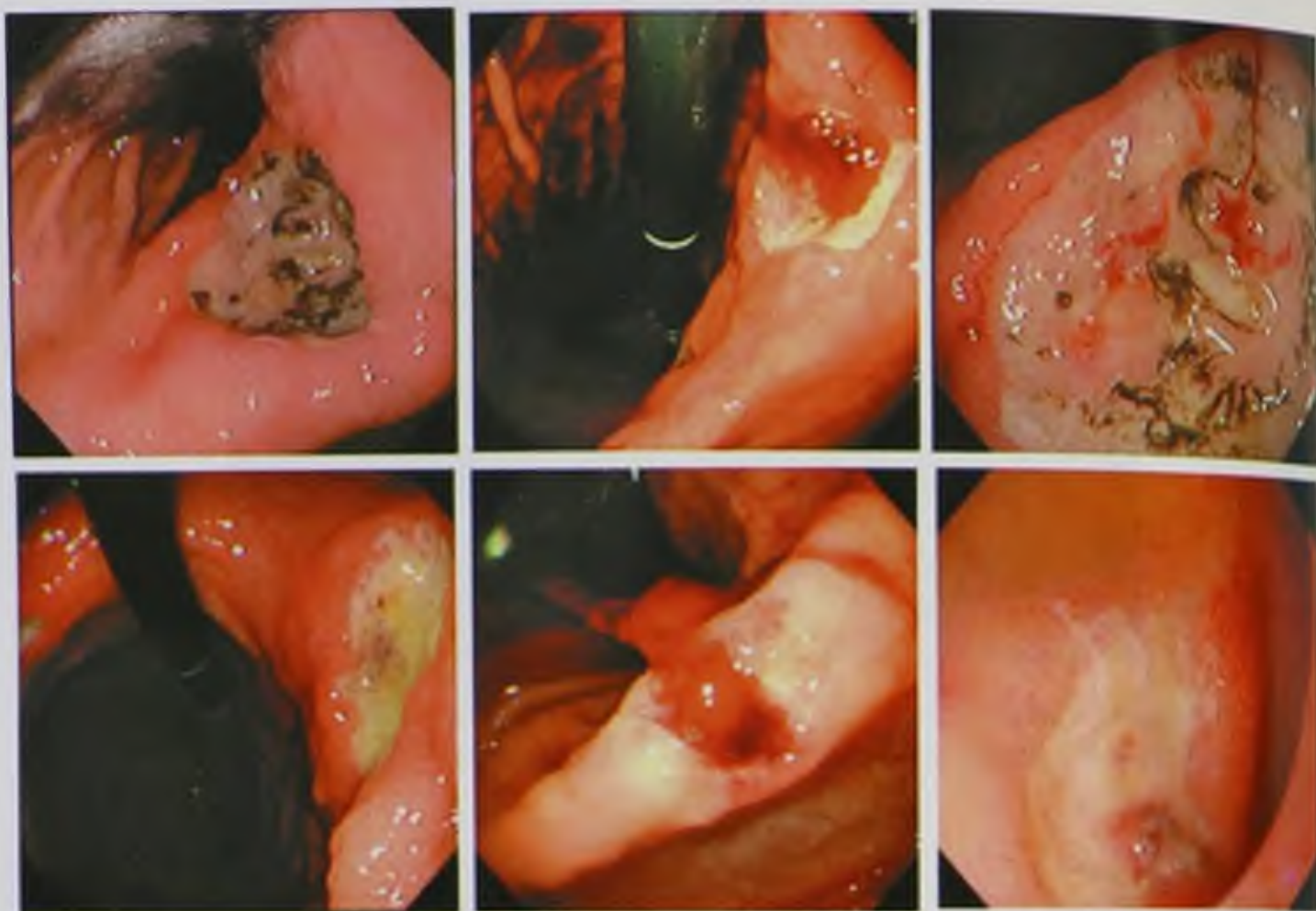


Рис. 9.4. Эндоскопическая картина НПВП-гастропатии (интернет-портал www.doctorshangout.com)

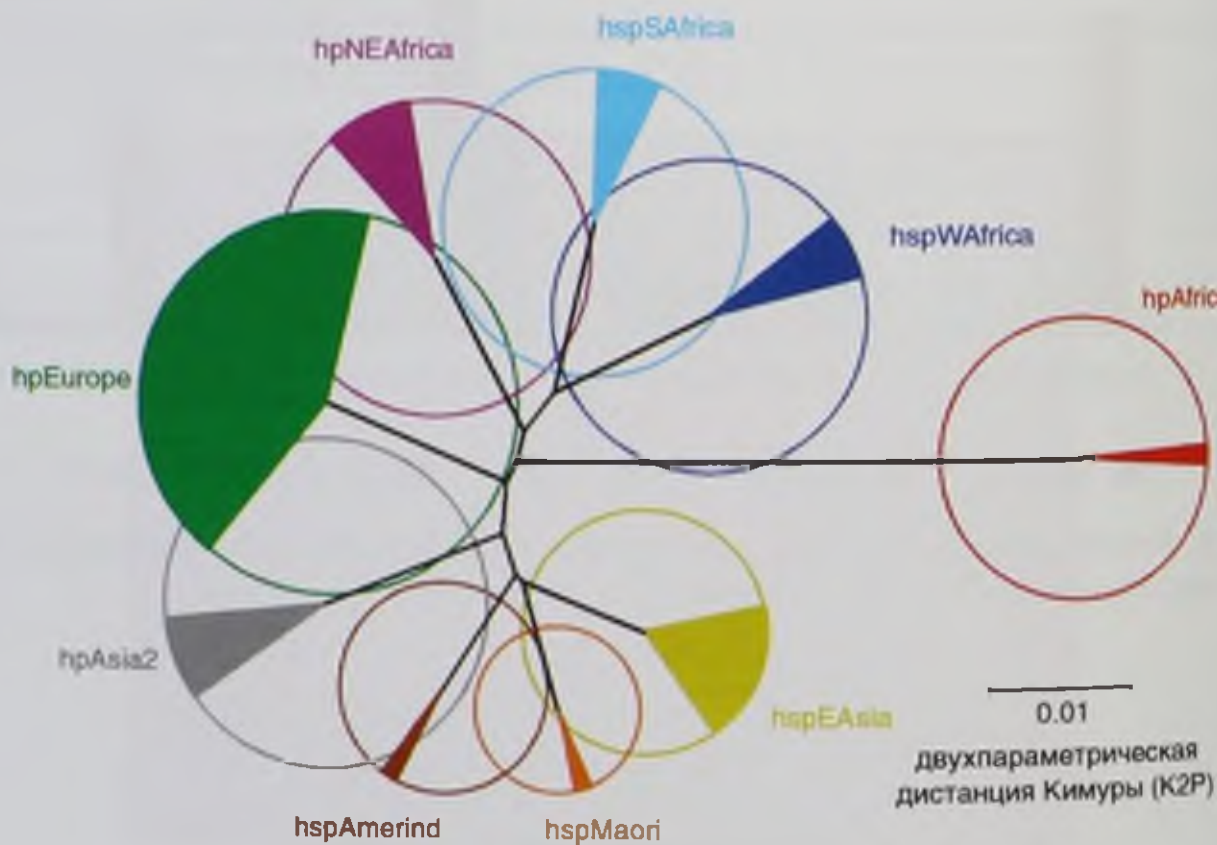


Рис. 8.2. Филогеография *H. pylori* (Moodley Y., Linz B., 2009)

* Филогенетическое дерево *H. pylori*, построенное по алгоритму NJ (Neighbour-Joining, метод объединения ближайших соседей). Диаметры кругов пропорциональны внутрипопуляционному генетическому разнообразию. Представлены современные популяции штаммов *H. pylori* в соответствии с их географической принадлежностью: европейская (hpEurope); азиатская 2 (hpAsia2); северо-восточноафриканская (hpNEAfrica); африканская 2 (hpAfrica2); африканская 1 (hpAfrica1) с двумя субпопуляциями: западноафриканская (hspWAfrica), южноафриканская (hspSAfrica); восточноазиатская (hpEAsia) с тремя субпопуляциями: индейская (hspAmerind), восточноазиатская (hspEAsia) и маори (hspMaori).

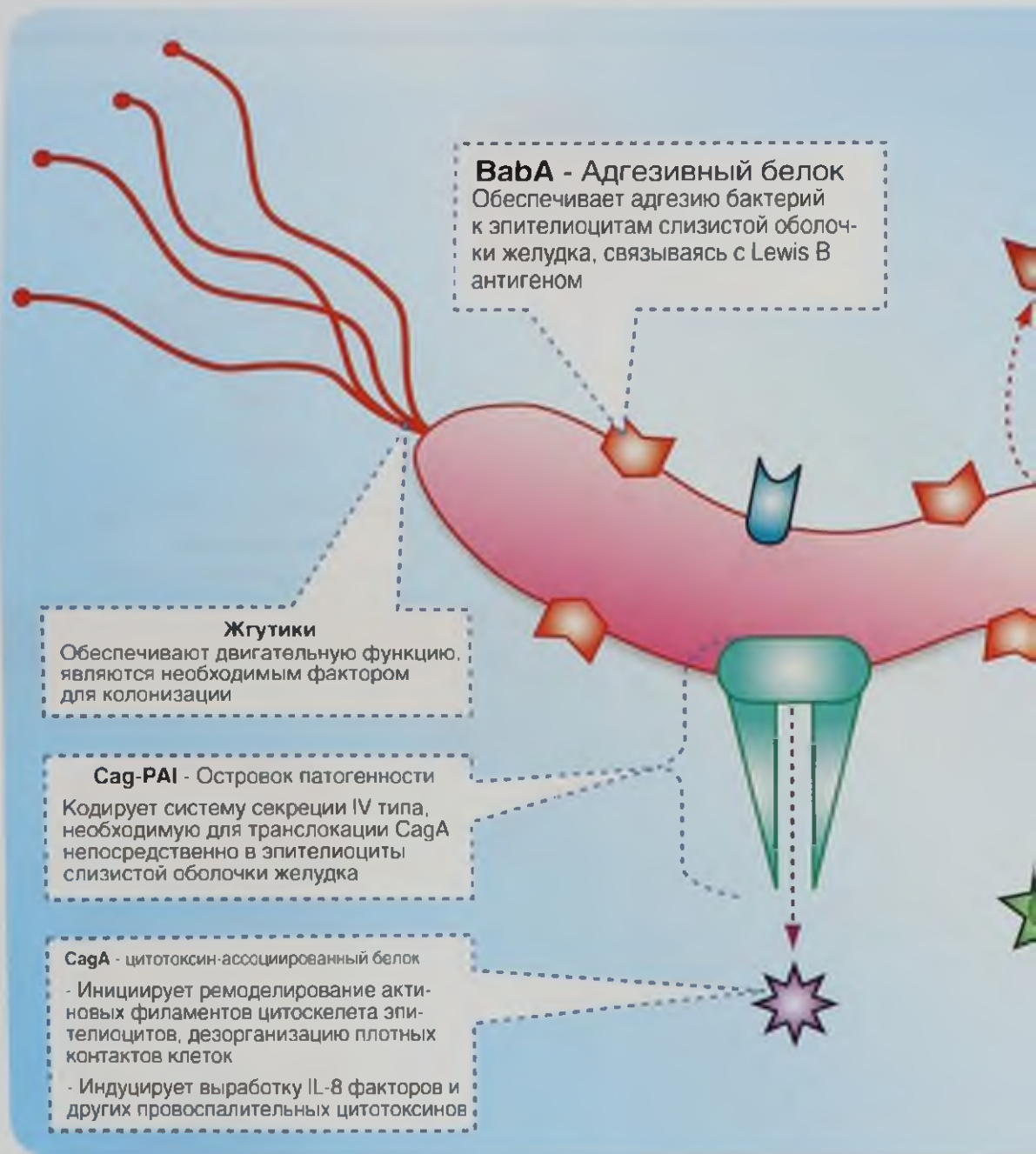


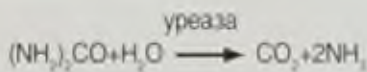
Рис. 8.3. Основные факторы вирулентности *H. pylori*

Аргиназа

Ингибирует функцию синтеза оксида азота (NO) у макрофагов путем процессинга L-аргинина

Уреаза

Нейтрализует соляную кислоту в желудке путем разложения мочевины до углекислого газа и аммиака



VacA - вакуолизирующий цитотоксин

- Индуцирует вакуолизацию и апоптоз
- Дестабилизирует крепление клетки к базальной мембране
- Нарушает сигнальные пути T-хелперов, ингибируя гены, ответственные за кодирование IL-2R

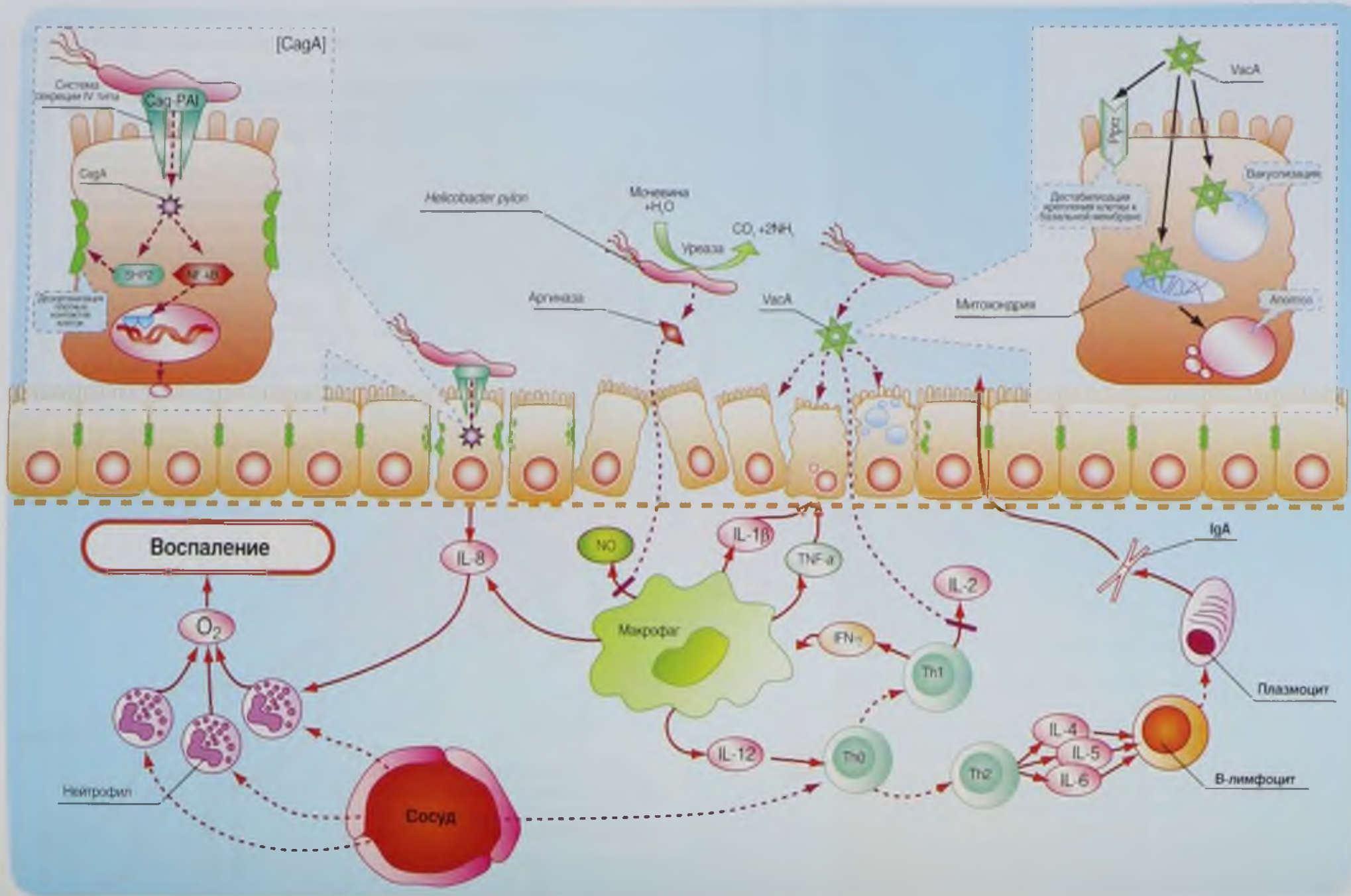


Рис. 8.4. Основные иммунопатогенетические аспекты колонизации слизистой оболочки инфекцией *H. pylori*

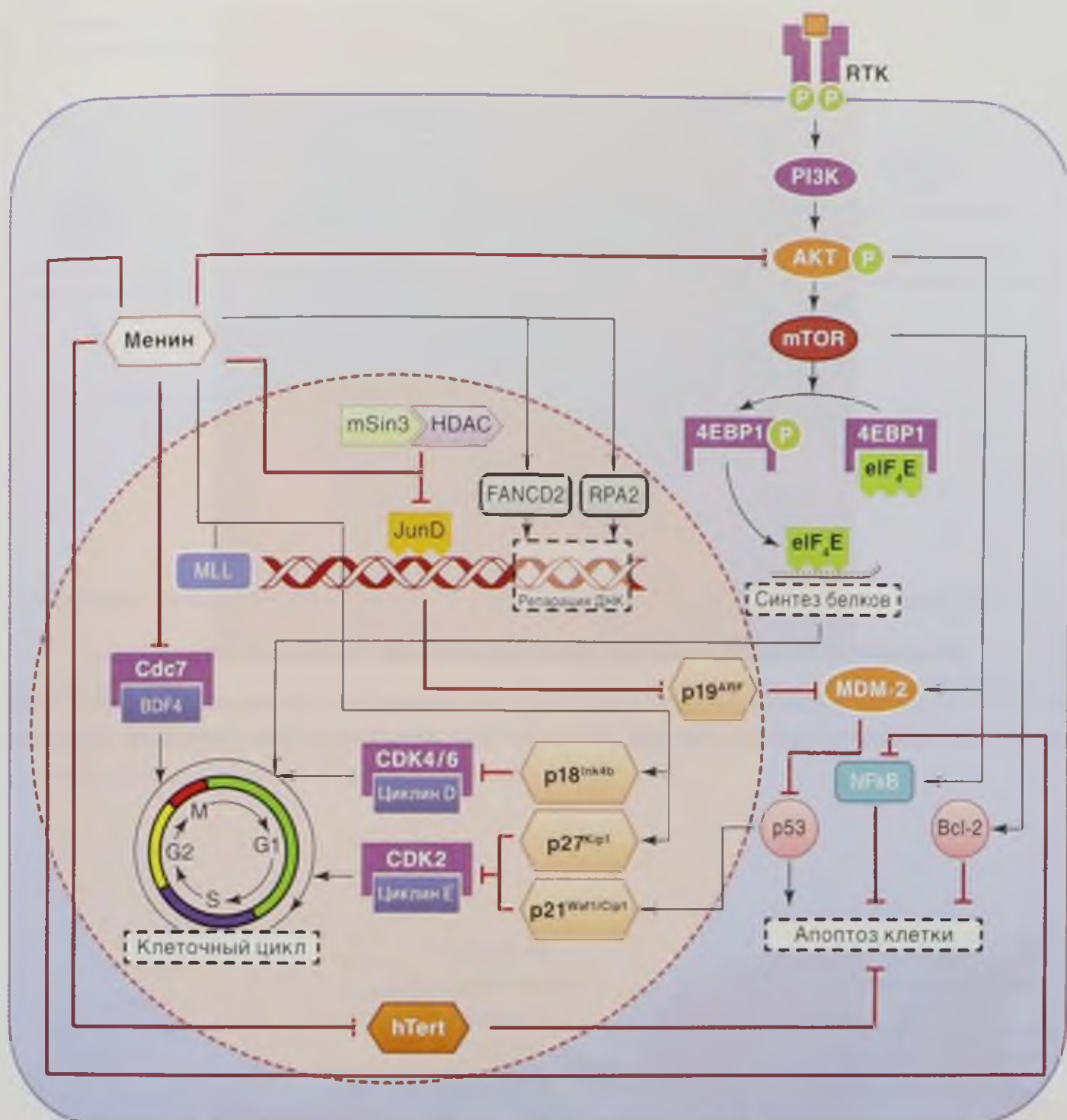


Рис. 9.11. Роль менина как белка онко-супрессора в процессах регуляции клеточного цикла, апоптоза, репарации ДНК и синтеза белка в клетке (Маев И.В. и др., 2013)

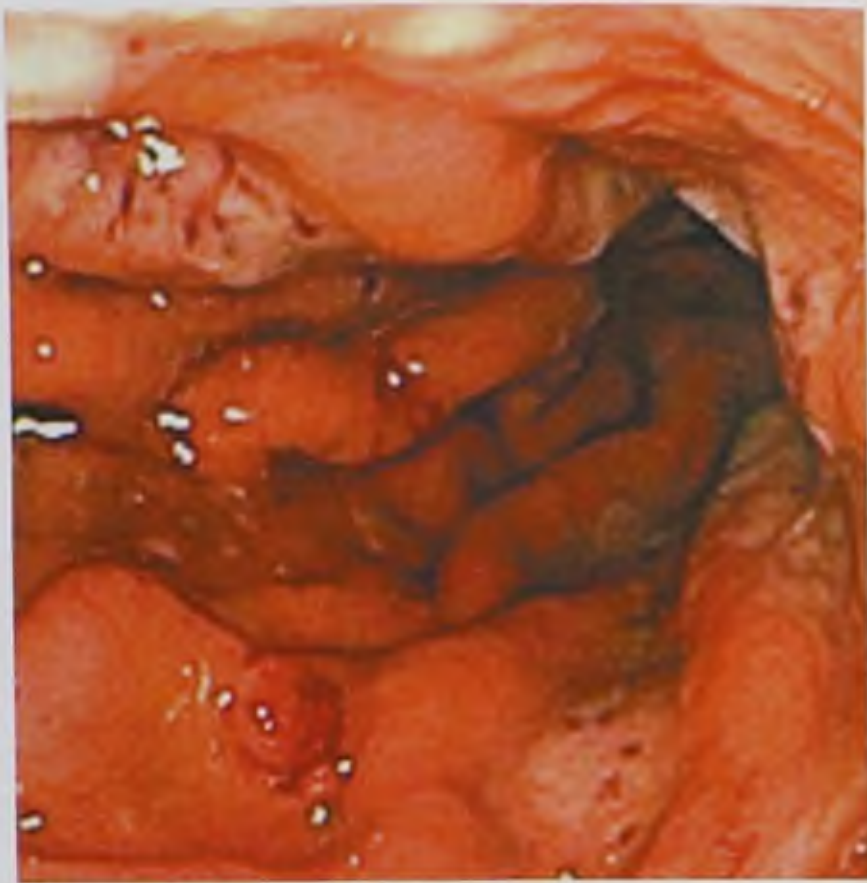


Рис. 9.16. Эндоскопическое исследование желудка пациента с болезнью Менетрие: характерные утолщения складок слизистой оболочки, принимающие вид «мозговых извилин»



Рис. 10.1. Схематичная картина язвенного поражения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки

* Изображение предоставлено с любезного разрешения профессора Роберта Коффи (Robert J Coffey) из Университета Вандербилта, Нэшвилл, США



Рис. 10.7. Спектр гастродуоденальных заболеваний, ассоциированных с инфекцией *H. pylori* (адаптировано из Hemadesh Ghassan, 2005)



Рис. 10.8. Факторы защиты и агрессии. Равновесное состояние — нет язвы (а). Нарушение равновесия — язвоброгенная ситуация (б) (Buscaglia J. et al., 2008)



Рис. 10.10. Макроскопическая картина язвы с локализацией в желудке (Chan F.K.L., Lau J.Y.W., 2015)

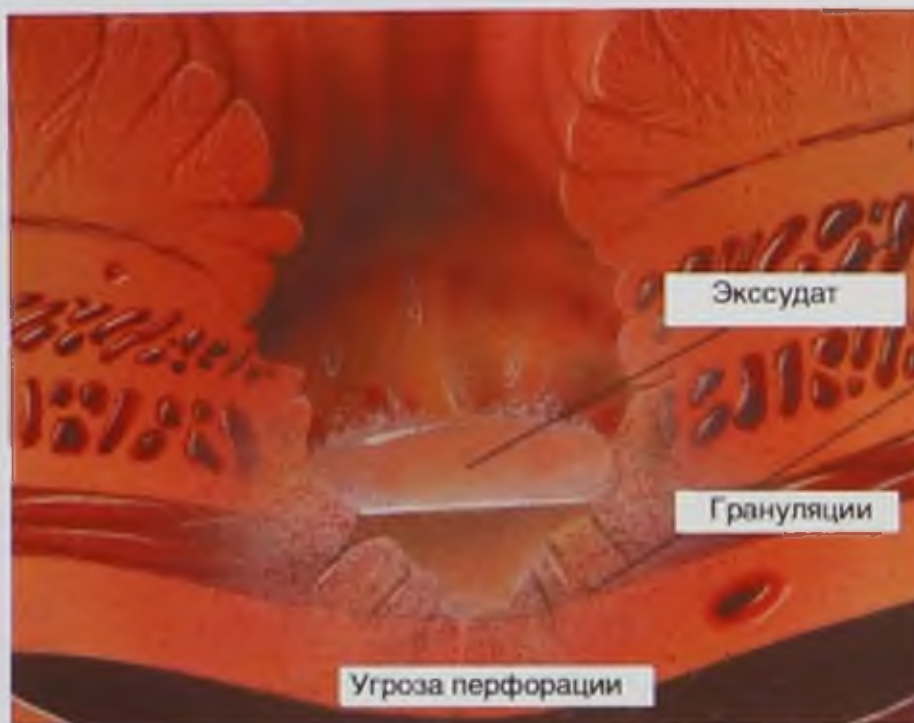


Рис. 10.11. Рисунок глубокого язвенного дефекта, пенстрирующего всю стенку органа

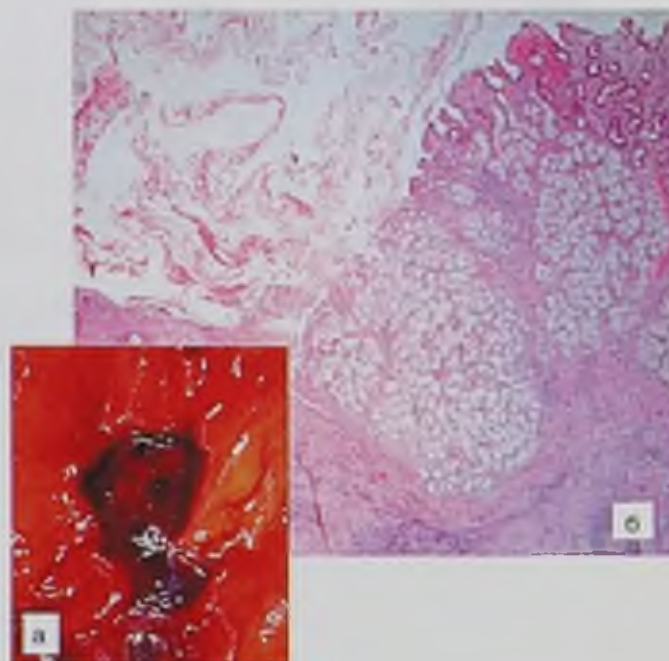


Рис. 10.12. Макроскопическая (а) и микроскопическая (б) картина глубокой язвы двенадцатиперстной кишки. На гистологическом препарате видна гиперплазия бруннеровых желез

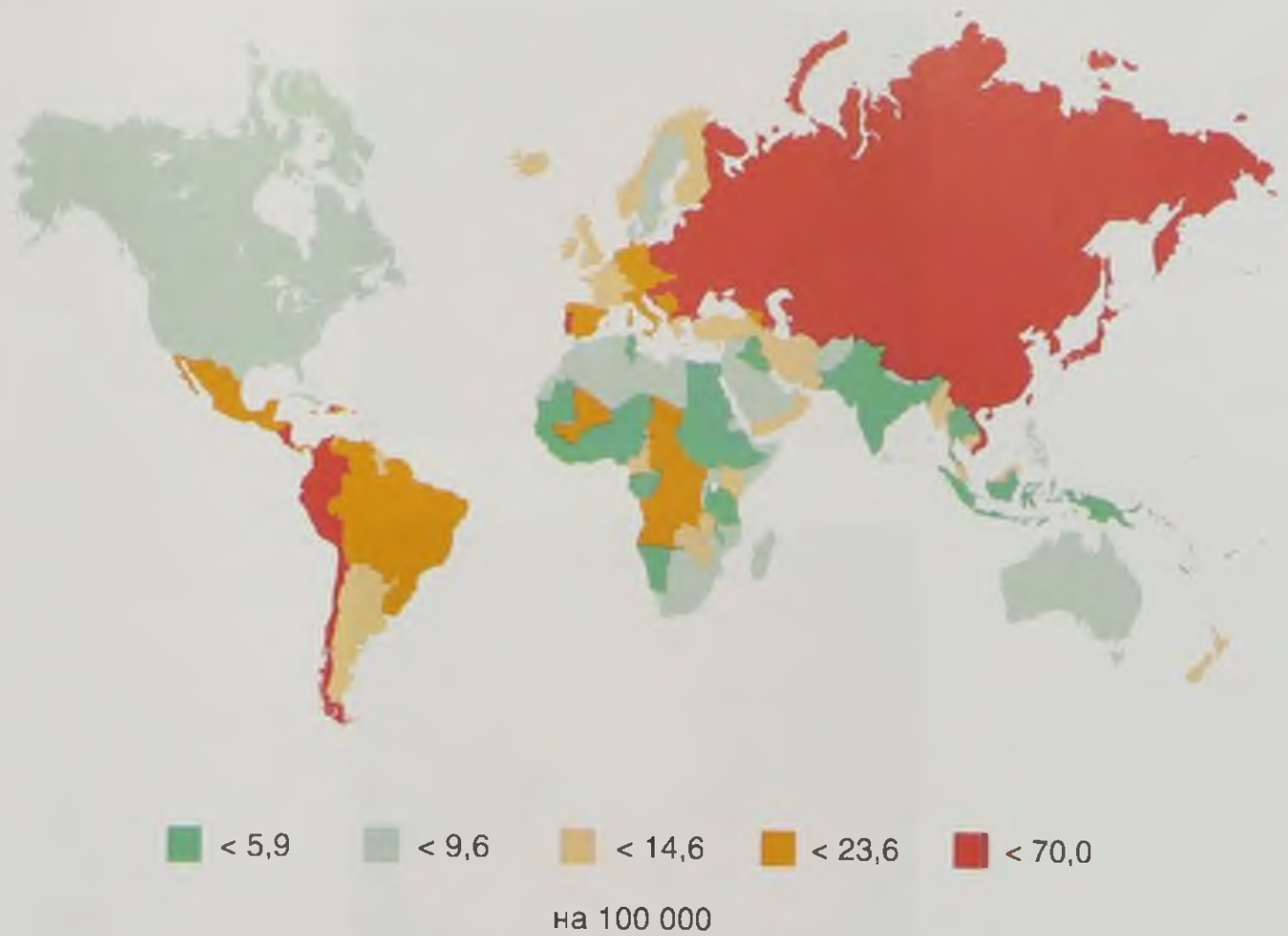


Рис. 11.1. Эпидемиология рака желудка (Parkin D.M., 2004)



Рис. 11.6. Эндоскопическое изображение опухоли из лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками желудка: поверхностное поражение слизистой с многочисленными эрозиями и небольшими язвенными дефектами (Nakamura S., Matsumoto T., 2013)



Рис. 11.7. Карциноид*



Рис. 11.8. Полиповидная аденокарцинома желудка*



Рис. 11.9. Полип на широком основании*



Рис. 11.10. Полип на ножке*

* Изображение предоставлено с любезного разрешения канд. мед. наук Елены Юрьевны Стручковой.

Mearin F., DeRibot X., Balboa A. et al. Does *Helicobacter pylori* infection increase gastric sensitivity in functional dyspepsia? // *Gut*. — 1995. — Vol. 37. — P. 47–51.

Mearin F., Pérez-Oliveras M., Perelló A. et al. Dyspepsia and irritable bowel syndrome after a *S. gastroenteritis* outbreak: one-year follow-up cohort study // *Gastroenterology*. — 2005. — Vol. 129. — P. 98–104.

Misiewicz J.J. What is «functional dyspepsia»? // *Novel Developments in Gastroenterology. Postgraduate Course 1999 of the European Association of Gastroenterology and Endoscopy (EAGE)*. — Warsaw (Poland), Saturday, September 11, 1999. — P. 39–49.

Miwa H., Ghoshal U.C., Gonlachanvit S. et al. Asian Consensus Report on Functional Dyspepsia // *J. Neurogastroenterol. Motil.* — 2012 April. — Vol. 18, N 2. — P. 150–168.

Moayyedi P., Talley N.J., Fennerty M.B. et al. Can the clinical history distinguish between organic and functional dyspepsia? // *JAMA*. — 2006. — Vol. 295. — P. 1566–1576.

Moayyedi P., Soo S., Deeks J. et al. Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2006. — Is. 4:CD001960.

Moayyedi P., Delaney B.C., Valik N. et al. The efficacy of proton pump inhibitors in non-ulcer dyspepsia: a systematic review and economic analysis // *Gastroenterology*. — 2004. — Vol. 127. — P. 1329–1337.

Moayyedi P., Soo S., Deeks J. et al. Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2004. — Is. 2:CD001960.

Moayyedi P., Soo S., Deeks J. et al. Systemic review: Antacids, H₂-receptor antagonists, prokinetics, bismuth and sucralfate therapy for non-ulcer dyspepsia // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2003. — Vol. 17. — P. 1215–1227.

Monkemüller K., Malfertheiner P. Drug treatment of functional dyspepsia // *World J. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 12. — P. 2694–2700.

Moragas G., Azpiroz F., Pavia J. et al. Relations among intragastric pressure, post-cibal perception, and gastric emptying // *Am. J. Physiol.* — 1993. — Vol. 264. — P. G1112–1117.

Neilan N.A., Dowling P.J., Taylor D.L. et al. Useful biomarkers in pediatric eosinophilic duodenitis and their existence: a case-control, single-blind, observational pilot study // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2010. — Vol. 50. — P. 377–384.

Nimmuan C., Rabe-Hesketh S., Wessely S., Hotopf M. How many functional somatic syndromes? // *J. Psychosom. Res.* — 2001. — Vol. 51. — P. 549–557.

Ohara S., Kawano T., Kusano M., Kouzu T. Survey on the prevalence of GERD and FD based on the Montreal definition and the Rome III criteria among patients presenting with epigastric symptoms in Japan // *J. Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 46. — P. 603–611.

Oshima T., Nakajima S., Yokoyama T. et al. The G-protein beta3 subunit 825 TT genotype is associated with epigastric pain syndrome-like dyspepsia // *BMC Med. Genet.* — 2010. — Vol. 11. — P. 13.

Parkman H.P., Yates K., Hasler W.L. et al. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Gastroparesis Clinical Research Consortium. Clinical features of idiopathic gastroparesis vary with sex, body mass, symptom onset, delay in gastric emptying, and gastroparesis severity // *Gastroenterology*. — 2011. — Vol. 140. — P. 101–115.

Parkman H.P., Camilleri M., Farrugia G. et al. Gastroparesis and functional dyspepsia: excerpts from the AGA/ANMS meeting // *Neurogastroenterol Motil.* — 2010. — Vol. 22. — P. 113–133.

Piessevaux H., De Winter B., Louis E. et al. Dyspeptic symptoms in the general population: a factor and cluster analysis of symptom groupings // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2009. — Vol. 21. — P. 378–388.

Qi Zhu. Recent Data of Itopride in the Treatment of Functional Dyspepsia in Chinese Patients; Ganaton Regional Advisory Board Meeting. — Thailand, 2010. — Vol. 3. — P. 1–8.

Quartero A.O., De Wit N.J., Lodder A.C. et al. Disturbed solid-phase gastric emptying in functional dyspepsia: a meta-analysis // *Dig. Dis. Sci.* — 1998. — Vol. 43. — P. 2028–2033.

Quigley E.M.M. Functional dyspepsia — the 21st century disorder? // *Innovation towards better GI care. I. Janssen-Cilag Congress. Abstracts.* — Madrid, 1999. — P. 18–19.

Richter J. Stress and psychological and environmental factors in functional dyspepsia // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1991. — Vol. 26.(Suppl. 182). — P. 40–46.

Samsom M., Verhagen M.A. et al. Abnormal clearance of exogenous acid and increased acid sensitivity of the proximal duodenum in dyspeptic patients // *Gastroenterology.* — 1999. — Vol. 116. — P. 515–520.

Sarnelli G., Caenepel Ph., Geypens B. et al. Symptoms associated with impaired gastric emptying of solids and liquids in functional dyspepsia // *Am. J. Gastroenterol.* — 2003. — Vol. 98. — P. 783–788.

Sarnelli G., De Giorgi F., Atteo E. et al. Frequency, symptom evolution and pathophysiological correlates in prospectively identified patients with postinfectious dyspepsia // *DDW.* — New Orleans, 2010. — Abstract M2010.

Sawant P., Das H.S., Desai N. et al. Comparative evaluation of the efficacy and tolerability of itopride hydrochloride and domperidone in patients with non-ulcer dyspepsia // *JAPI.* — 2004 — Vol. 52. — P. 626–628.

Shiratori M., Shoji T., Kanazawa M. et al. Effect of Rikkunshito on gastric sensorimotor function under distention // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2011. — Vol. 23. — P. 323e156.

Simren M., Vos R., Janssens J., Tack J. Acid infusion enhances duodenal mechanosensitivity in healthy subjects // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2003. — Vol. 285. — P. G309–315.

Spiller R., Aziz Q. et al. Guidelines on the irritable bowel syndrome: mechanism and practical management // *Gut.* — 2007. — Vol. 56. — P. 1770–1798.

Spiller R.C. Role of infection in irritable bowel syndrome // *J. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 17. — P. 41–47.

Stanghellini V., Tosetti C., Patemico A. et al. Risk indicators of delayed gastric emptying of solids in patients with functional dyspepsia // *Gastroenterology.* — 1996. — Vol. 110. — P. 1036–1042.

Stanghellini V. Subgroups, predominant symptoms, dysmotility and hypersensitivity // *Innovation towards better GI care. I. Janssens-Cilag Congress. Abstracts.* — Madrid, 1999. — P. 40–41.

Stanghellini V., Malagelada J.R., Zinsmeister A.R. et al. Stress-induced gastroduodenal motor disturbances in humans: possible humoral mechanisms // *Gastroenterology.* — 1983. — Vol. 85. — P. 83–91.

Stanghellini V., Tosetti C., Paternico A. et al. Risk indicators of delayed gastric emptying of solids in patients with functional dyspepsia // *Gastroenterology.* — 1996. — Vol. 110. — P. 1036–1042.

Suzuki H., Hibi T. Acotiamide (Z-338) as a possible candidate for the treatment of functional dyspepsia // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2010. — Vol. 22. — P. 595–599.

Suzuki H., Inadomi J.M., Hibi T. Japanese herbal medicine in functional gastrointestinal disorders // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2009. — Vol. 21. — P. 688–696.

Suzuki H., Nishizawa T., Hibi T. Therapeutic strategies for functional dyspepsia and the introduction of the Rome III classification // *J. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 41. — P. 513–23.

Tack J., Bisschops R., Sarnelli G. Pathophysiology and treatment of functional dyspepsia // *Gastroenterology.* — 2004. — Vol. 127. — P. 1239–1255.

Tack J., Bisschops R. Mechanisms underlying meal-induced symptoms in functional dyspepsia // *Gastroenterology.* — 2004. — Vol. 127. — P. 1685–1694.

Tack J., Demedts I., Dehondt G. et al. Clinical and pathophysiological characteristics of acute-onset functional dyspepsia // *Gastroenterology.* — 2002. — Vol. 122. — P. 1738–1747.

Tack J., Janssen P. Acotiamide (Z-338, YM443), a new drug for the treatment of functional dyspepsia // *Expert Opin. Investig. Drugs.* — 2011. — Vol. 20. — P. 701–712.

Tack J., Janssen P. Emerging drugs for functional dyspepsia // *Expert Opin. Emerg. Drugs.* — 2011. — Vol. 16. — P. 283–292.

Tack J., Talley N.J., Camilleri M. et al. Functional gastroduodenal disorders // *Gastroenterology.* — 2006. — Vol. 130. — P. 1466–1479.

Tack J., Talley N.J. Gastroduodenal disorders // *Am. J. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 105. — P. 757–763.

Tack J. Prokinetics and fundic relaxants in upper functional GI disorders // *Curr. Opin. Pharmacol.* — 2008. — Vol. 8. — P. 690–696.

Tack J., Caenepeel P., Fischler B. et al. Symptoms associated with hypersensitivity to gastric distension in functional dyspepsia // *Gastroenterology.* — 2001. — Vol. 121. — P. 526–535.

Tack J., Masaoka T., Janssen P. Functional dyspepsia // *Curr. Opin. Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 27, N 6. — P. 549–557.

Tack J., Piessevaux H., Coulie B. et al. Role of impaired gastric accommodation to a meal in functional dyspepsia // *Gastroenterology.* — 1998. — Vol. 115. — P. 1346–1352.

Tack J., Talley N.J., Camilleri M. et al. Functional gastroduodenal disorders // *Gastroenterology.* — 2006. — Vol. 130. — P. 1466–1479.

Tahara T., Arisawa T., Shibata T. et al. 779 TC of CCK-1 intron 1 is associated with postprandial syndrome (PDS) in Japanese male subjects // *Hepatogastroenterology.* — 2009. — Vol. 56. — P. 1245–1248.

Tahara T., Arisawa T., Shibata T. et al. COMT geneval158met polymorphism in patients with dyspeptic symptoms // *Hepatogastroenterology.* — 2008. — Vol. 55. — P. 979–982.

Tahara T., Shibata T., Nakamura M. et al. Homozygous TRPV1 315C influences the susceptibility to functional dyspepsia // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 44. — P. e1–e7.

Tahara T., Shibata T., Wang F. et al. Genetic polymorphisms of molecules associated with innate immune responses, TRL2 and MBL2 genes in Japanese subjects with functional dyspepsia // *J. Clin. Biochem. Nutr.* — 2010. — Vol. 47. — P. 217–223.

Talley N.J. Dyspepsia: upper abdominal pain // *Pract. Gastroenterol.* — 1999. — Vol. 23, N 1.

Talley N.J. How should *Helicobacter pylori* positive dyspeptic patients be managed? // *Gut.* — 1999. — Vol. 45 (Suppl. 1). — P. 128–131.

Talley N.J., Meineche-Schmidt V., Pare P. et al. Efficacy of omeprazole in functional dyspepsia: double-blind, randomized, placebo-controlled trials (the Bond and Opera studies) // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 1998. — Vol. 12. — P. 1055–1065.

Talley N.J., Piper D.W. Major life event stress and dyspepsia of unknown cause: a case control study // *Gut.* — 1986. — Vol. 27. — P. 127–134

Talley N.J., Ruff K., Jiang X., Jung H.K. The Rome III classification of dyspepsia: will it help research? // *Dig. Dis.* — 2008. — Vol. 26. — P. 203–209.

Talley N.J., Stanghellini V., Heading R.C. et al. Functional gastroduodenal disorders // Rome II. The Functional Gastrointestinal Disorders. 2nd ed. / Ed D.A. Drossman. — Allen Press, 2000. — P. 299–350.

Talley N.J., Zinsmeister A.R., Schlech C.D., Melton L.J.I. Dyspepsia and dyspepsia subgroups a population-based study // *Gastroenterology.* — 1992. — Vol. 102. — P. 1259–1268.

Talley N.J., Phillips S.F., Bruce B. et al. Multisystem complaints in patients with the irritable bowel syndrome and functional dyspepsia // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 1991. — Vol. 3. — P. 71–77.

Talley T.J., Stanghellini V., Heading R.C. et al. Functional gastroduodenal disorders — Rome II: A multinational consensus Document on functional gastrointestinal disorders // *Gut.* — 1999. — Vol. 45 (Suppl. 11). — P. 1137–1142.

Tam Y.H., Chan K.W., To K.F. et al. Impact of pediatric Rome III criteria of functional dyspepsia on the diagnostic yield of upper endoscopy and predictors for a positive endoscopic finding // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2011. — Vol. 52. — P. 387–391.

Tanaka Y., Kanazawa M., Fukudo S, Drossman D.A. Biopsychosocial model of irritable bowel syndrome // *J. Neurogastroenterol. Motil.* — 2011. — Vol. 17, N 2. — P. 131–139.

Tark J. What causes dyspepsia? // *Dyspepsia.* — 10th UEGW. — Session 58 — Oral presentation.

Thumshirn M., Camilleri M. et al. Gastric accommodation in non-ulcer dyspepsia and the roles of *Helicobacter pylori* infection and vagal function // *Gut.* — 1999. — Vol. 44. — P. 55–64.

Tominaga K., Suzuki H., Umegaki E. et al. Rabeprazole improves the symptoms of functional dyspepsia — a double-blind randomized placebo-controlled multi-center trial in Japan: The CAESAR study // DDW — New Orleans, 2010. — Abstract 383.

Van Kerkhoven L.A., Laheij R.J., Meineche-Schmidt V. et al. Functional dyspepsia: not all roads seem to lead to Rome // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 43. — P. 118–122.

Van Lelyveld N., Scheffer R., Mundt M., Samson M. Partial gastric volumes and upper abdominal sensations in functional dyspeptic and GERD patients: a 3D ultrasonographic study // *Am. J. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 101. — P. 1845–1852.

Van Oudenhove L., Holvoet L., Vandenberghe J. et al. Do we have an alternative for the Rome III gastroduodenal symptom-based subgroups in functional gastroduodenal disorders? A cluster analysis approach // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2011. — Vol. 23. — P. 730–738.

Van Oudenhove L., Vandenberghe J., Dupont P. et al. Abnormal regional brain activity during rest and (anticipated) gastric distension in functional dyspepsia and the role of anxiety: a H(2)(15)O-PET study // *Am. J. Gastroenterol.* — 2010a. — Vol. 105. — P. 913–924.

Van Oudenhove L., Vandenberghe J., Dupont P. et al. Regional brain activity in functional dyspepsia: a H(2)(15)O-PET study on the role of gastric sensitivity and abuse history // *Gastroenterology.* — 2010. — Vol. 139. — P. 36–47.

Van Oudenhove L., Vandenberghe J., Vos R. et al. Factors associated with co-morbid irritable bowel syndrome and chronic fatigue-like symptoms in functional dyspepsia // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2011. — Vol. 23. — P. 524e202.

Van Oudenhove L., Vandenberghe J., Vos R. et al. Risk factors for impaired health-related quality of life in functional dyspepsia // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2011. — Vol. 33. — P. 261–274.

Veldhuyzen van Zanten S.J.O. The role of *Helicobacter pylori* infection in non-ulcer dyspepsia // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 1997. — Vol. 11.(Suppl. 1). — P. 63–69.

Verdu E.F., Riddle M.S. Chronic gastrointestinal consequences of acute infectious diarrhea: evolving concepts in epidemiology and pathogenesis // *Am. J. Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 107. — P. 981–989.

Waldron B., Cullen P.T., Kumar R. et al. Evidence for hypomotility in non-ulcer dyspepsia: a prospective multifactorial study // *Gut.* — 1991. — Vol. 32. — P. 246–251.

Walker M.M., Salehian S.S., Murray C.E. et al. Implications of eosinophilia in the normal duodenal biopsy: an association with allergy and functional dyspepsia // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2010. — Vol. 31. — P. 1229–1236.

Wang A., Liao X., Xiong L. et al. The clinical overlap between functional dyspepsia and irritable bowel syndrome based on Rome III criteria // *BMC Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 8. — P. 43.

Wang W.H., Huang J.Q., Zheng G.F. et al. Effects of proton-pump inhibitors on functional dyspepsia: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2007 Feb. — Vol. 5, N 2. — P. 178–q85.

Whitehead W.E. Psychosocial aspects of functional gastrointestinal disorders // *Gastroenterol. Clin. North Am.* — 1996. — Vol. 25. — P. 21–34.

Xiao Y.L., Peng S., Tao J. et al. Prevalence and symptom pattern of pathologic esophageal acid reflux in patients with functional dyspepsia based on the Rome III criteria // *Am. J. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 105. — P. 2626–2631.

Yakabi K., Sadakane C., Noguchi M. et al. Reduced ghrelin secretion in the hypothalamus of rats due to cisplatin-induced anorexia // *Endocrinology.* — 2010. — Vol. 151. — P. 3773–3782.

Yoshii K., Hirayama M., Nakamura T. et al. Mechanism for distribution of acotiamide, a novel gastroprokinetic agent for the treatment of functional dyspepsia, in rat stomach // *J. Pharm. Sci.* — 2011. doi: 10.1002/jps.22649. [Epub ahead of print]

Zagari R.M., Law G.R., Fuccio L. et al. Epidemiology of functional dyspepsia and subgroups in the Italian general population: an endoscopic study // *Gastroenterology.* — 2010. — Vol. 138. — P. 1302–1311.

Глава 7

Гастрит

Гастрит, в частности его хроническая форма, является самым распространенным заболеванием ЖКТ, которое встречается более чем у половины населения в возрасте около 60 лет (Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л., 2001; 2008; Рапопорт С.И., 2010; Маев И.В. и др., 2010; 2011). При этом самостоятельный диагноз «гастрит», как его понимают морфологи (воспалительная инфильтрация СОЖ), находится в contradикции с пониманием данной нозологии врачами-специалистами — клиницистами, эндоскопистами, рентгенологами. Это связано прежде всего с тем, что под гастритом, как это ни парадоксально, главным образом понимается не собственно гастрит как воспаление, верифицируемое морфологически, а его якобы косвенные признаки: клинические, эндоскопические, рентгенологические (Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л., 2001). И это касается в первую очередь ХГ, который как раз в большинстве случаев протекает скрыто, бессимптомно. А что касается клинической картины, болевого, диспептического синдромов, признаков, которые мы так любим выдавать за признаки гастрита, то это клинические проявления не гастрита, а функциональной диспепсии, первичного моторного расстройства (см. гл. 6), распространенность которой конкурирует с таковой гастрита (Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Лапина Т.Л. и др., 2012). Нередко данные патологии сочетаются у одного пациента, и в этом кроется причина, что признаки ФД принимаются за клинические проявления гастрита, но ассоциации — не всегда подтверждение причинно-следственной взаимосвязи. Известно, что именно нарушение моторики в первую очередь ответственно за появление симптомов как таковых со стороны органов ЖКТ. Могут ли сами морфологические проявления гастрита давать клиническую картину? Безусловно, но в основном при остром и распространенном на всю стенку желудка или большую ее часть воспалительного процесса. Еще раз акцентируем, что с морфологической же

точки зрения ХГ — это воспалительный процесс, вызываемый чаще всего инфекционным агентом (*H. pylori*), лекарственными препаратами, аутоиммунными и аллергическими реакциями. Точный диагноз у таких пациентов может быть поставлен только после гистологического подтверждения наличия воспалительной инфильтрации слизистой желудка (биопсия), тестов на *H. pylori*. Однако в практическом здравоохранении данный диагноз устанавливается лишь на основании наличия клинических симптомов (жалоб пациентов) или слов эндоскописта по визуальным признакам (гиперемия, отечность, контактная кровоточивость) либо рентгенолога (гиперсекреция, грубая складчатость и т.п.), без проведения оценки результатов биопсии. Вместе с тем описываемые явления могут быть признаками не гастрита, а гастропатии, где явления дистрофии и нарушения регенерации, подчас выраженные деструкцией клеток, некрозом, образованием эрозий и язв, нередко осложняющихся кровотечением и хорошо визуализируемых при гастроскопии, должны верифицироваться морфологически (биопсия) и быть отдифференцированы от гастрита. Явления поражения СОЖ при гастропатии развиваются на фоне не воспаления, а повреждения эндогенными или экзогенными факторами (НПВП, алкоголь, рефлюкс желчи, печеночная, эндокринная патология, физическая нагрузка, гиповолемия, констипация) (см. гл. 9). Вместе с тем многие врачи общей практики ставят знак равенства между такими понятиями, как гастрит, гастропатия, функциональная диспепсия, что является неверным, но именно здесь кроется причина столь высоких показателей распространенности и заболеваемости ХГ в нашей стране. Так, по данным статистических материалов Минздравсоцразвития РФ от 2006 г., впервые зарегистрированный диагноз «гастрит» был установлен 380 тыс. человек, а заболеваемость им у взрослого населения составила 333:100 000, при этом диагноз функциональной диспепсии практически не выставлялся.

Вместе с тем существует и другой подход, когда в целях экономии средств на эндоскопию и биопсию осуществляется так называемая стратегия «test and treat» («диагностики и лечения») включающая в себя неинвазивные тесты для выявления *H. pylori*, которые проводятся пациентам с диспепсией, а также лечение, если инфекция была обнаружена. Таким образом удается избежать затрат и трудностей проведения эндоскопического исследования, включая дискомфорт для пациентов. Стратегия «диагностики и лечения» показана в случаях, когда риск РЖ низкий. В большинстве стран это означает, что пациент, страдающий диспепсией, не достиг определенного возраста (точный показатель определяется в зависимости от частоты возникновения РЖ в различных возрастных группах и регионах) и не имеет «тревожных» симптомов, ассоциированных с повышенным риском РЖ¹. У молодых пациентов с диспепсией в популяциях, где распространенность *H. pylori* $\geq 20\%$, проведение диагностических тестов на *H. pylori* и лечение выявленной инфекции предпочтительнее, чем, например, назначение ингибиторов протонной помпы (Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al., 2012).

¹ К таким симптомам относятся потеря массы тела, дисфагия, активное желудочно-кишечное кровотечение, объемное образование в брюшной полости и железодефицитная анемия.

В целом же за проблемой гастрита скрывается по-настоящему серьезная проблема ХГ, в частности его хеликобактер-ассоциированной формы, как пред, РЖ. Мы же привыкли смотреть на гастрит как на что-то малосущественное.

Открытие в 1982 г. бактерии *Helicobacter pylori* внесло много нового в современное представление об этиологии и патогенезе ХГ, ЯБ, рака и MALT-лимфомы желудка. В настоящее время объективно доказано, что *H. pylori*, колонизирующий слизистую оболочку желудка, служит возбудителем наиболее частого из вариантов гастрита. Установление этиологического значения *H. pylori* сделало ХГ четко очерченной и клинически значимой нозологической единицей с известной причиной и определенным патогенезом, четким прогнозом и, наконец, обеспечило возможности этиотропного лечения (см. гл. 8). Что же касается диагностики наличия гастрита, то как бы ни хотелось иметь четкие клиничко-эндоскопические, визуальные признаки наличия гастрита, следует еще раз констатировать, что таковых нет. В настоящее время, пожалуй, только тесты на *H. pylori* могут соперничать с морфологическим исследованием по верификации наличия гастрита, а тест на пепсиноген I и II и гастрин-17 — на наличие атрофии СОЖ.

Неуклонное прогрессирование атрофии СОЖ у пациентов с ХГ само по себе долго не приводит к ухудшению их общего состояния, однако может явиться основой для развития других, более тяжелых заболеваний. Развитие кишечной метаплазии и последующей дисплазии является ключевым моментом в развитии рака и лимфопролиферативных процессов в желудке. Однако с конца 1990-х годов начали появляться сообщения о возможности обратного развития атрофии СОЖ или остановке ее прогрессирования после проведения ЭТ.

В этой связи стала очевидной необходимость как создания ранних методов, в том числе неинвазивных, выявления данного патологического процесса и радикального лечения ХГ, так и совершенствования морфологических методов диагностики, разработки четких методик забора материала для биопсии, количества материала, его размеров, точек биопсии, а также способов оценки имеющихся изменений с точки зрения сегодняшнего статуса и отдаленного прогноза. Поскольку АГ нужно рассматривать как предраковое заболевание, то и выбор правильной тактики ведения пациента с ХГ служит мерой профилактики аденокарциномы желудка. Это необходимо понимать для того, чтобы ответить на принципиально важные вопросы: какие особенности атрофического гастрита можно связать с перспективой малигнизации, а какие могут свидетельствовать о возможности обратного развития.

Ну и, безусловно, совершенное морфологическое исследование необходимо для дифференциального диагноза гастрита с прочей патологией желудка: рак, ЯБ, особые формы гастрита (лимфоцитарный, гранулематозный, гипертрофический).

Для того чтобы еще рельефнее перед нами предстала картина такой болезни, как гастрит, необходим краткий исторический экскурс.

Впервые гастрит был описан в 1808 г. французским хирургом, участником наполеоновских войн Ф. Бруссе (F. Brussaïs, 1772–1838), который изучал

аутопсийный материал СОЖ у солдат и офицеров французской армии, погибших в боях. Все они при жизни предъявляли жалобы на боли в эпигастральной области и диспептические явления. В своем труде «История флегмазий, или хронических воспалений» Бруссе определил, что гастрит встречается с достаточно высокой частотой и имеет тенденцию к переходу от острой формы к хронической. Однако вскоре выяснилось, что полученные им данные морфологии не вполне соответствовали действительности, так как развивались под воздействием активного желудочного сока, приводящего к посмертному аутолизису слизистой. Из-за этого диагноз «гастрит» на долгое время вышел из употребления, а эпигастралгию и диспептические жалобы стали объяснять как проявление «невроза желудка» (Laube W.O., 1879). Но с началом XX века были предприняты новые попытки доказать наличие у гастрита самостоятельного морфологического субстрата — прижизненного воспаления. Так, в 1900 г. К. Faber и С. Bloch для предотвращения посмертного аутолизиса предложили сразу после смерти больного вводить в его желудок формалин. Г.Е. Конечный (1928) (рис. 7.1) в своих работах пошел еще дальше и на основании изучения макропрепаратов резецированных желудков разработал специальную методику, предотвращающую возможность посмертного аутолиза тканей. Он высказал предположение о возможной связи гастрита, его хронической формы с ЯБ и РЖ. Ему принадлежат слова, сказанные почти за полвека до открытия роли хеликобактерной инфекции в этиологии гастрита, ЯБ и РЖ: «...Язва и РЖ могут развиваться на фоне «немого» (бессимптомного. — *Ред.*) воспаления СОЖ. Мы не можем различать гастрит, на фоне которого развиваются язвы, и гастрит, на фоне которого появляется РЖ. Если мы сможем предупреждать развитие гастрита или лечить его, мы сможем предупреждать образование язв и развитие РЖ. Профилактика гастрита — профилактика язв и РЖ».

Однако выявленные Г.Е. Конечным изменения в СОЖ были также восприняты скептически, так как критики обвиняли его в том, что он не учитывал возможного значения самой операционной травмы и связанных с ней расстройств местного кровотока и аноксемии.

Изобретение в 1932 г. полужесткого эндоскопа (R. Schindler, P. Wolf) открыло новые возможности в изучении диффузных поражений СОЖ. Благодаря этому стало возможным установить взаимосвязь клинической с эндоскопической картиной заболевания. Именно R. Schindler в 1947 г. начал разделять гастрит на острый и хронический, а также классифицировать последний по гистологическим критериям на поверхностный, атрофический и гипертрофический. В то же время наш известный отечественный патоморфолог Ю.М. Лазовский (1948), изучая СОЖ, пришел к выводу, что у большинства



Рис. 7.1. Г.Е. Конечный

пациентов с ХГ преобладает не столько воспалительная инфильтрация, сколько структурная перестройка СОЖ. Тогда он предложил заменить термин ХГ на «гастроз» или «гастропатию», подчеркнув тем самым невоспалительный характер заболевания. Примечательно, что сейчас подобная ситуация складывается вокруг терминов «хронический энтерит» и «хронический колит», которые ряд отечественных и современных авторов предлагают заменить на аморфные термины «энтеро- и колопатия», поскольку при этих заболеваниях в первую очередь морфологически выявляют дисрегенераторные, дис- и атрофические изменения, при этом воспалительная инфильтрация зачастую может и вовсе отсутствовать.

Благодаря изобретенному В. Hirschowitz в 1957 г. фиброэндоскопа с волоконистой оптикой, гастроскопия стала основным методом в повседневной врачебной практике, многократно расширив диапазон возможностей распознавания различных заболеваний желудка. Данная методика позволила проводить прицельную щипцовую биопсию под визуальным контролем из различных областей желудка. Примерно в это же время при помощи иммунологических исследований у некоторых пациентов с ХГ удалось обнаружить наличие аутоантител к париетальным клеткам желудочных желез и внутреннему фактору Касла и обосновать патогенез аутоиммунных форм ХГ. Поэтому в 1973 г. R. Strickland и I. Maskay, суммируя накопленный к тому времени опыт в области эндоскопии, гистологии и иммунологии, предложили разделять ХГ на два типа: А (фундальный аутоиммунный атрофический) и Б (бактериальный, антральный поверхностный). Их работа стала точкой отсчета всех современных исследований ХГ, независимо от того, в какой области они осуществляются — в клинической, патофизиологической или гистологической.

И, наконец, в 1983 г. австралийские ученые Б. Маршалл и Р. Уоррен обнаружили присутствие у пациентов с ХГ на эпителии слизистой оболочки антрального отдела желудка ранее не известного микроорганизма *Helicobacter (Campylobacter) pylori*. Успешный опыт с самозаражением одного из первооткрывателей микроорганизма — профессора Барри Маршалла и группы добровольцев послужил еще одним убедительным доказательством в пользу данной теории. После того как Маршалл выпил культуру *Helicobacter pylori*, у него развился типичный по клиническим и морфологическим признакам острый гастрит. Это открытие по праву назвали «революцией в гастроэнтерологии», так как оно дало мощный импульс исследованиям проблемы ХГ и его связи с ЯБ и РЖ. И не случайно, что за свое открытие в ноябре 2005 г. Б. Маршалл и Р. Уоррен удостоились Нобелевской премии в области медицины.

7.1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ ГАСТРИТА

Гастрит — это морфологическое понятие, используемое для обозначения различных по происхождению, течению и клиническим проявлениям воспалительных и дистрофических изменений СОЖ. Различают две основные формы гастрита — острый и хронический.

Острый гастрит (ОГ) — острое воспаление СОЖ¹, вызванное непродолжительным действием относительно сильных раздражителей, например, употреблением недоброкачественной пищи, приемом некоторых лекарств и т.д.

ХГ — длительно протекающее заболевание желудка, в основе которого лежат патологические процессы воспалительно-дистрофического и дисрегуляторного характера (атрофия, метаплазия), локализованные главным образом в слизистой оболочке и сопровождающиеся различными нарушениями его функций, в основном секреторной.

В современных классификациях гастрита, имеющих в основе модифицированную сиднейскую систему классификации гастрита (табл. 7.1), не выделяют отдельно классификации острых и хронических воспалительных заболеваний желудка, не всегда отдельно выделяется и гастропатия², подобный подход заложен и в классификатор МКБ-10:

- К 29 Гастрит и дуоденит.
- К 29.0 Острый геморрагический гастрит. Острый (эрозивный) гастрит с кровотечением.
- К 29.1 Другие острые гастриты.
- К 29.2 Алкогольный гастрит.
- К 29.3 Хронический поверхностный гастрит³.
- К 29.4 Хронический АГ.
 - Атрофия слизистой оболочки.
- К 29.5 ХГ неуточненный.
 - ХГ:
 - ◇ антральный;
 - ◇ фундальный.
- К 29.6 Другие гастриты.
 - Гастрит гипертрофический гигантский.
 - ГГ.
 - Болезнь Менетрие.
- К 29.7 Гастрит неуточненный.
- К 29.8 Дуоденит.
- К 29.9 Гастродуоденит неуточненный.

Краткая история вопроса. В 1990 г. на IX международном конгрессе гастроэнтерологов, проходившем в Австралии, была представлена классификация гастрита, получившая название «Сиднейская система». Главным достоинством ее явилась возможность проводить нозологическую диагностику гастрита, используя сочетание трех основных критериев (этиология, топография, морфологическая картина). Согласно данной классификации выделяют три основных вида гастритов: острый, хронический и особые (специальные) формы.

Решающее значение в диагностике гастритов придается этиологии, характеру морфологических изменений слизистой и преимущественной локали-

¹ Главный критерий остроты — присутствие в инфильтрате нейтрофильных лейкоцитов.

² Частные классификации острых и хронических гастритов будут представлены в соответствующих разделах.

³ В модифицированной Сиднейской системе понятие «поверхностный» из типов гастрита исключено.

Таблица 7.1. Классификация гастритов [модифицированная Сиднейская система (1996 г.)]

Тип гастрита	Этиологический фактор	Синоним гастрита
Неатрофический	<i>H. pylori</i> , другие причины	Поверхностный, диффузный, антральный, хронический антральный, интерстициальный, фолликулярный, гиперсекреторный, тип В
Атрофический		
Аутоиммунный	Аутоиммунный процесс	Тип А, диффузный тела желудка, ассоциированный с пернициозной анемией
Мультифокальный	<i>H. pylori</i> , диетические факторы, факторы окружающей среды	Тип В, тип А, метапластический
Особенные формы		
Химический	Химические факторы, желчь, НПВП, другие факторы	Реактивный, рефлюксный, НПВП-ассоциированный, тип С
Радиационный	Лучевые поражения	Вариолиформный (эндоскопически), ассоциированный с целиакией
Лимфоцитарный	Идиопатический, иммунные механизмы, глютен, медикаменты (тиклопидин), <i>H. pylori</i>	Болезнь Крона, саркоидоз, гранулематоз Вегенера (и др. васкулиты), инородные тела/вещества, идиопатический
Неинфекционный гранулематозный	Изолированный гранулематоз	Аллергический
Эозинофильный	Пищевая аллергия, другие аллергены	Флегмонозные изменения
Другие инфекционные гастриты	Бактерии (отличные от <i>H. pylori</i>), вирусы, грибки, паразиты	—

зации этих изменений. Согласно данной системе классификации диагноз гастрита должен формулироваться на основании 4 признаков заболевания:

- локализация патологического процесса;
- гистологические признаки, выявленные при исследовании биоптатов;
- макроскопические признаки, выявленные при эндоскопии;
- вероятные этиологические факторы.

В дальнейшем Сиднейская классификация была модифицирована за счет более тщательной оценки биопсийного материала и получила наименование Хьюстонского варианта.

Для стандартизации определения прогноза ХГ, в первую очередь оценки степени риска развития РЖ, в апреле 2005 г. в Парме международная группа исследователей, включающая гастроэнтерологов и патологов (Operative Link for Gastritis Assessment — OLGA), провела очередной пересмотр модифицированной Сиднейской системы (Rugge M., Genta R.M., 2005) с выделением степеней (1 — слабая, 2 — умеренная, 3 — тяжелая) ХГ, по выраженности воспалительной инфильтрации полиморфноядерными и лимфопламоцитарными клетками, а также стадий атрофии (всего их четыре), на основе комбинации показателя атрофии в теле и антруме желудка (пятиточечная биопсия). Для установления стадии гастрита (выраженности атрофии) проводят оценку нарушения структуры СОЖ с уменьшением объема функционально активной ткани желудочных желез. По аналогии с классификацией гепатита такая система дает достаточно полную характеристику гастрита и отражает его динамику: от обратимого воспаления, с одной стороны, до выраженной атрофии,

ассоциированной с повышенным риском развития РЖ — с другой. Имеется в виду, что риск рака тем выше, чем более выражена атрофия и чем больше объем поражения. Пациенты с III и IV стадиями атрофии относятся к группе высокого риска развития РЖ. В настоящее время предлагается как вариант, подобный системе OLGА, проводить оценку не атрофии, а кишечной метаплазии слизистой как более точного показателя риска малигнизации — система OLGOM (Capelle L.G., De Vries A.C. et al., 2010).

7.2. ОСТРЫЙ ГАСТРИТ

Следуя отечественным традициям и для упорядочения восприятия мы позволим себе провести разбор острых и хронических воспалительных заболеваний желудка отдельно, в классическом варианте.

Острый гастрит — острое воспаление СОЖ, сопровождающееся преобладающими гистологическими признаками дисциркуляторных расстройств, инфильтрацией нейтрофильными гранулоцитами; нередко очаговой геморрагической инфильтрацией или отеком слизистой оболочки, формированием эрозий. Многочисленные эрозии могут стать причиной острого желудочно-кишечного кровотечения.

Этиологическая классификация острого гастрита следующая.

- Экзогенные, или ирритативные (ОГ развивается в ответ на действие внешних факторов — бактерии, вирусы, паразиты, грибы, алиментарные погрешности, химические вещества, ионизирующая радиация).
- Эндогенные, связанные с внутренним воздействием на слизистую оболочку желудка патологических агентов, исходящих из самого организма: острые и хронические инфекционные заболевания (гематогенный гастрит); интоксикации (уремия, ожоговая, болезнь); нарушения обмена веществ и т.д.
- Смешанные (стрессовый, аллергический ОГ).

Морфологическая классификация острого гастрита следующая.

- Поверхностный (катаральный¹).
- Коррозивный.
- Флегмонозный.
- Отдельно выделяются аллергический (эозинофильный) и геморрагический ОГ, в том числе и эрозивный (гастрит с эрозиями) ОГ².

Поверхностный гастрит (синонимы — катаральный, простой, гастрит, банальный гастрит) — острый гастрит, характеризующийся инфильтрацией лейкоцитов поверхностных структур СОЖ, воспалительной гиперемией, дистрофическими изменениями эпителия. Под данную форму подпадает большинство указанных выше этиологических вариантов острого гастрита, и в первую очередь гастрит, вызванный инфекцией *H. pylori* (см. рис. 7.2 на цветной вклейке). Крайне редко наблюдается такая разновидность катарального гастрита, как **фибринозный гастрит** (дифтеритический гастрит) — острый

¹ Основным признаком катарального гастрита является гиперсекреция слизи.

² Геморрагический компонент может осложнять любую морфологическую форму ОГ.

гастрит, характеризующийся наличием фибринозной пленки на поверхности СОЖ, которая на деле может трансформироваться во флегмонозную форму. Данная разновидность характерна для тяжелых инфекционных заболеваний, уремии (см. рис. 7.3 на цветной вклейке) при отравлениях сулемой и пр.

Коррозивный гастрит (некротический гастрит, токсико-химический гастрит) — острый гастрит с некротическими изменениями тканей, развивающийся в результате попадания в желудок концентрированных кислот или щелочей, солей тяжелых металлов.

Флегмонозный гастрит — острый гастрит с гнойным расплавлением стенки желудка и преимущественным распространением гноя по подслизистому слою. Возникает при травмах и как осложнение ЯБ, РЖ, некоторых инфекционных болезней.

Этиология и патогенез ОГ. Среди внешних этиологических факторов ОГ чаще всего называют: инфекцию *H. pylori*, острые пищевые интоксикации; пищевые токсикоинфекции, *H. heilmanii*, ЦМВ и герпетическую инфекцию, шок, сепсис, гипоксию, назогастральный зонд, кандидоз, грибы, алкоголь; алиментарные факторы (пища, содержащая нитраты и нитриты, избыток специй, органических кислот и пр.); медикаменты; соединения тяжелых металлов, кислоты, щелочи и пр.

Определенное значение в этиологии острого гастрита имеет также недостаточная механическая обработка пищи в полости рта у лиц с дефектами зубов, заболеваниями челюстей, нарушениями прикуса, заболеваниями мягких тканей полости рта, которые могут являться резервуаром патогенной флоры, в том числе вызывающей патологические процессы (воспаление, язвообразование) в органах ЖКТ (желудок, двенадцатиперстная кишка). Одним из таких патогенов является инфекция *H. pylori*, являющаяся этиологическим фактором ЯБ, ХГ, РЖ.

В патогенезе острого, простого, поверхностного (катарального) гастрита основное место занимают нарушение защитного слизистого барьера СОЖ альтерирующими факторами экзо- или эндогенного происхождения, повышение секреции СК, снижение секреции бикарбонатного буфера, снижение кровотока.

В результате возникает десквамация эпителия и инфильтрация собственного слоя слизистой оболочки нейтрофильными лейкоцитами. В повреждении слизистой, особенно при стрессовых воздействиях, немалую роль играет нарушение микроциркуляции. Некоторые патологические агенты вызывают повреждение щеечных отделов главных желез желудка непосредственно или гематогенным путем, что значительно снижает регенераторный потенциал слизистой оболочки¹. Макроскопически при катаральном гастрите слизистая оболочка утолщена, отечна, гиперемирована, покрыта вязкой слизью, нередко имеются геморрагические проявления (геморрагический гастрит), эрозии (эрозивный гастрит). В собственной пластинке обнаруживается диффузная лейкоцитарная инфильтрация, серозный, серозно-слизистый или фибринозный экссудат.

¹ Пролиферативной (генеративной) зоной эпителия желудка являются недифференцированные (стволовые) клетки щеечного отдела желудочных желез.

Особенно опасен эрозивный геморрагический гастрит, который у 25% госпитализируемых пациентов с клинической картиной желудочно-кишечного кровотечения может являться показанием для экстренной гастрэктомии. Микроскопические изменения при этом — многочисленные эрозии на фоне диффузного геморрагического пропитывания слизистой оболочки. Дно эрозий может быть представлено детритом. Последний бывает прикрыт неизменной слизистой оболочкой. По краям эрозий выявляются полнокровные капилляры. Геморрагический гастрит очень серьезен в плане прогноза, сопровождаясь 55% летальностью. Одиночные эрозии на фоне неизменной слизистой оболочки могут давать скрытое кровотечение, приводящее к хронической железодефицитной анемии.

Коррозивный (некротический) ОГ развивается при попадании в желудок (с целью суицида или случайно) растворов крепких кислот, щелочей, солей тяжелых металлов. Указанные агенты, попадая в желудок, вызывают коагуляционный (кислоты) или колликвационный (щелочи, соли) некроз слизистой оболочки или всех слоев стенки желудка, нередко с развитием перфорации.

Флегмонозный гастрит (гнойное воспаление стенки желудка) может развиться на фоне хронической язвы желудка, травмы желудочной стенки или РЖ с явлениями распада. Процесс может осложниться перигастритом, гнойным перитонитом.

Клиническая картина имеет особенности в зависимости от этиологии, формы и тяжести течения заболевания. Диагностика базируется преимущественно на анамнестических, клинических и данных эндоскопии.

7.2.1. Основные формы острого гастрита

Острый экзогенный поверхностный (катаральный) гастрит развивается, как правило, через 6–12 ч после воздействия патогенного фактора.

Клиническая картина. Наиболее резкое начало, обусловленное тяжелым острым воспалением слизистой оболочки, с выраженным комплексом желудочно-кишечных симптомов, характеризует ОГ, вызванный инфекцией *H. pylori*, сальмонеллами и стафилококками.

В клинической картине на первый план выступают симптомы желудочной диспепсии: тошнота, рвота непереваренной пищей со слизью, иногда желчью, ощущение полноты в эпигастрии, нередко ранним болевым синдромом в эпигастрии (боли возникают сразу или в течение часа после приема пищи), отвращением к пище, общей слабостью. В тяжелых случаях ОГ сопровождается падением АД, повышением температуры до 39 °С и более, явлениями энтерита (энтероколита).

Язык обложен толстым серым или серовато-желтым налетом, покрывающим всю его поверхность, кроме боковых сторон и кончика. Ощущается неприятный запах изо рта больного, при этом язык часто отечен и имеет складчатый характер, а больные нередко жалуются на привкус горечи, кислого, снижение или извращение вкуса. При ощущениях тошноты больные часто отмечают гиперсаливацию, сменяемую ощущениями выраженной сухости, прогрессирующей при явлениях обезвоживания из-за изнурительной рвоты

и диареи. Кроме изменений языка, у больных острым гастритом часто наблюдаются различные формы стоматитов, гингивитов и хейлитов.

Осмотр кожи выявляет наличие сухости и бледность кожных покровов. Пальпаторно отмечается разлитая болезненность в эпигастрии.

В клиническом анализе крови может отмечаться умеренный нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево. При массивной и частой рвоте и диарее могут появиться симптомы обезвоживания, олигурия и альбуминурия.

Тяжелое поражение слизистой (эрозивный, геморрагический ОГ), чаще на фоне лекарственного поражения, может осложниться желудочным кровотечением (появление рвоты «кофейной гущей», дегтеобразного стула — мелены). Кровотечение обусловлено появлением на слизистой оболочке желудка острых множественных эрозивно-язвенных дефектов слизистой оболочки, а также путем диапедеза в просвет желудка. Склонность к желудочному кровотечению отличает эрозивный гастрит от других разновидностей острого гастрита.

Длительность заболевания от 5 дней до нескольких недель. Трудоспособность временно ограничена.

Диагноз острого катарального гастрита ставится на основании клинических данных, результатах эндоскопии, биопсии, бактериологического исследования рвотных масс и испражнений больного, тестов на *H. pylori*.

Дифференциальный диагноз. Катаральный ОГ необходимо дифференцировать с острыми воспалительными заболеваниями брюшной полости (аппендицит, холецистит, панкреатит, непроходимость выходного отдела желудка или парез желудка, кишечная непроходимость), обострением ЯБ, гастропатией на фоне приема НПВП, острым инфарктом миокарда (гастралгическая форма), острым нарушением мозгового кровообращения, черепно-мозговыми травмами, острыми инфекциями, эндогенными интоксикациями (уремия, кетоацидоз), токсикозом беременности, экзогенными интоксикациями (наркотики, сердечные гликозиды, верапамил, химиотерапевтические препараты).

Лечение. При остром катаральном гастрите на срок не менее 1–2 сут назначается постельный режим и воздержание от приема пищи. Сразу после появления симптомов ОГ и наличии сведений о приеме недоброкачественной пищи, алкоголя и пр., а также при отсутствии данных об остром инфаркте миокарда, черепно-мозговой патологии и острых заболеваниях брюшной полости больному назначается обильное питье (раствор питьевой соды) и вызывается рвота либо проводится промывание желудка теплым 0,5% раствором натрия гидрокарбоната или слабым раствором калия перманганата. При наличии частой и обильной рвоты в дальнейшем, а также выраженной диареи показано обильное питье (объем выпитой жидкости должен в 1,5 раза превышать потери с испражнениями и мочой). При нарастающей дегидратации проводится инфузионная терапия полиионными кристаллоидными растворами [калия хлорид + натрия гидрокарбонат + натрия хлорид (трисоль[▲]), квартасоль[▲], калия хлорид + натрия ацетат + натрия хлорид (хлосоль[▲], ацесоль[▲])], а также моноионными растворами [изотонический раствор натрия хлорида или 5% раствор декстрозы (глюкозы[▲])].

При катаральном экзогенном, а также эндогенном токсическом ОГ хороший эффект дает назначение энтеросорбентов [смектит диоктаэдрический (смекта^а, неосмектин^а), лигнин гидролизный (полифепан^а), полиметилсилоксана полигидрат (энтеросгель^а), лактулоза + лигнин гидролизный (лактофильтрум^а), аттапульгит^в, антацидные средства]. При наличии болевого синдрома, а также эрозивно-язвенном поражении СОЖ назначаются ИПП (омепразол, пантопразол, рабепразол, эзомепразол в дозе 20–40 мг в сутки). При стрессовой и геморрагической формах острого катарального (эрозивного) гастрита применяются внутривенные формы антисекреторных средств (омепразол, эзомепразол) — болюсное введение 80 мг омепразола/эзомепразола в инъекционной форме, затем в течение 72 ч инфузия продолжается капельно со скоростью 8 мг/ч. После чего в течение 8 нед ИПП вводят *per os* по 20 мг/сут. Одновременно с ИПП показано назначение цитопротективных средств: сукральфата (вентера^а), лучше в виде эмульсии по 2.0 г через каждые 4 ч, препаратов коллоидного висмута (висмута трикалия дицитрат).

При наличии болевого синдрома спастического характера (кишечные колики) показано применение миотропных спазмолитиков (мебеверин) по 200 мг 2 раза в сутки.

Установление бактериальной этиологии ОГ требует проведения антибиотикотерапии. При инфекции *H. pylori* на срок 7–14 дней назначается ЭТ (см. гл. 8). После антихеликобактерной терапии, до стихания воспалительных явлений со стороны слизистой желудка показано проведение долечивания ИПП.

В последующие дни диета, химически, механически и термически щадящая, малыми порциями с постепенным расширением до рационального питания, исключая грубую клетчатку, консервы, копчености. Показано также назначение десенсибилизирующих средств и витаминов.

Прогноз зависит от этиологии и тяжести течения ОГ, а также своевременности диагностики и эффективности терапии. Легкий и среднетяжелый экзогенный катаральный ОГ обычно заканчиваются выздоровлением. Вместе с тем без проведения этиотропной ЭТ острый хеликобактерный гастрит, как правило, трансформируется в активный ХГ.

Острый коррозивный гастрит. *Клиническая картина.* Сразу после приема кислот, реже щелочей, развиваются сильные боли во рту, пищеводе и подложечной области, неоднократная рвота слизью, кровью, мелена, симптомы шока. Позже возникают сильные, мучительные боли в эпигастрии, сочетающиеся с резкой жаждой и невозможностью проглотить жидкость. Больного беспокоят тошнота и многократная рвота кровянистыми массами, содержащими большое количество слизи и остатков пищи. Запах рвотных масс может помочь определить вид принятого больным ядовитого вещества.

Определить характер воздействия помогает и осмотр полости рта, который выявляет при воздействии кислотами на слизистой оболочке следы коагуляционного некроза — плотной пленки, цвет которой зависит от вида кислоты. Так, под действием серной кислоты появляется плотная пленка бурого цвета, азотная кислота оставляет желтые следы. Другие виды кислот, как правило, дают пленки бело-серого цвета. Пленки плотно спаяны с подлежащими тка-

нями и окружены отечной и гиперемированной слизистой. Под воздействием щелочей пленок не образуется, а пораженные ткани имеют большую глубину и желеобразную консистенцию. После отторжения некротизированных тканей на месте поражения образуются долго не заживающие язвенные дефекты.

Пальпация живота вызывает резкую боль, особенно выраженную в подложечной области.

Отравление в одних случаях сопровождается угнетенным психогенным состоянием и адинамией, в других — признаками возбуждения нервной системы. В тяжелых случаях быстро развивается состояние глубокого шока, вызванного резкой болью, аутоинтоксикацией ядовитыми продуктами белкового распада, потерей крови и жидкости; картина острого живота, заканчивающаяся перфорацией и перитонитом. Нередко развивается коллаптоидное состояние, сопровождающееся резким падением артериального и венозного давления, изменением объема циркулирующей крови. Количество суточной мочи уменьшается. В моче обнаруживают белок, эритроциты, цилиндры, уробилиноген и уробилин. В ряде случаев развиваются диффузные поражения почек. В кале определяется скрытая кровь. Иногда наблюдается черный дегтеобразный стул (мелена), что обусловлено кровотечением из пораженного отравляющим веществом желудка или пищевода.

Тяжелые коррозивные гастриты сопровождаются глубокими поражениями стенки желудка с разрушением его железистого аппарата, в результате чего секреторная функция желудка полностью прекращается.

Диагноз коррозивного гастрита ставится на основании анамнестических данных, осмотра кожи вокруг рта, видимых слизистых полости рта, характера рвотных масс.

Лечение. При отсутствии противопоказаний (шок, признаки перфорации пищевода или желудка) организуется срочная нейтрализация и удаление химического вещества, принятого пациентом, с помощью промывания желудка соответствующими растворами или большими объемами теплой воды. При отравлении кислотами применяется вода с добавлением мыла, молока, 1% известковая вода, магниезиальное молоко (взвесь), 0,1% раствор нашатырного спирта (15 капель на стакан воды), вода с антацидами, щелочная минеральная вода и пр. При поражении щелочами — разведенными органическими кислотами (0,5% лимонной и уксусной), 0,1% раствором СК. В последующем в специальных токсикологических отделениях организуется парентеральное введение жидкости [физиологический раствор, 5% раствор декстрозы (глюкозы*), электролиты, белковые гидролизаты]. При выраженном болевом синдроме назначаются анальгетики (в том числе наркотические), при шоке — норэпинефрин (норадреналин*), фенилэфрин (мезатон*), допамин, глюкокортикоиды. С целью профилактики бактериальных осложнений показана антибиотикотерапия.

В период заживления для профилактики развития стенозирования проводятся бужирование пищевода, общеукрепляющее лечение, витаминотерапия.

Прогноз. В тяжелых случаях больные умирают в ближайшие часы и дни. Критическими считаются первые 3–4 дня от начала болезни. Смерть может наступить от шока, острого пищеводного или желудочного кровотечения,

отека гортани, аспирационной пневмонии; острой почечной недостаточности: медиастинита, развившегося вследствие перфорации пищевода, а также перитонита, обусловленного перфоративным процессом в желудке. Прогноз коррозивного гастрита всегда очень серьезен. Он в большой степени зависит от своевременной и правильной терапии. Полное выздоровление возможно только в легких случаях. Восстановление морфологической структуры и функций СОЖ происходит редко. Поздние осложнения — рубцовые стенозы пищевода и желудка.

7.2.1.1. Острый гастрит, вызванный инфекцией *H. pylori*

Острый гастрит, вызванный инфекцией *H. pylori*, характеризуется тяжелым острым воспалением СОЖ (нейтрофильная инфильтрация антрального отдела желудка) с выраженной клинической картиной желудочной диспепсии с абдоминальным болевым синдромом. Вместе с тем считается, что далеко не в каждом случае заражения хеликобактером манифестация инфицирования идет как клинические проявления острого гастрита. В чем причина? По-видимому, острый хеликобактерный гастрит маскируется под маской желудочно-кишечного расстройства алиментарного и прочего генеза, так как далеко не во всех случаях подобных расстройств проводится тестирование на *H. pylori*. Положительные тесты на наличие хеликобактерной инфекции у больных с так называемыми гиперацидными гастритами подтверждают данное предположение.

Клинические проявления, как правило, длятся от нескольких дней до нескольких недель. В случае адекватной ЭТ явления воспаления полностью регрессируют. Без адекватной терапии острый хеликобактерный гастрит трансформируется в хронический активный гастрит соответствующей природы. Данная картина заболевания подтверждена морфологическим исследованием на здоровых добровольцах (Marshall D.J., Armstrong J.A. et al., 1985).

Диагностика и лечение — см. гл. 8.

7.2.1.2. Острые инфекционные формы гастрита, исключая инфекцию *H. pylori*

Разбирая инфекционные факторы, вызывающие явления гастрита, следует сказать, что воспалительный процесс в слизистой оболочке желудка, развивающийся на их фоне, за исключением пилорического хеликобактера, встречаются довольно редко. Даже ахлоргидрические состояния или явления гастропареза не сопровождаются, как правило, развитием гастрита (Williams S., 2001). Вместе с тем многие кишечные инфекции могут протекать с явлениями острого гастрита, или гастроэнтерита, или гастроэнтероколита.

Флегмонозный гастрит — диффузное или ограниченное гнойное воспаление стенки желудка. Первичный флегмонозный гастрит, как указано выше, имеет место в случае внедрения пиогенной инфекции через дефект в слизистой оболочке желудка, что может наблюдаться при язве, РЖ, его травматическом повреждении, дивертикуле и т.п.

При вторичной флегмоне желудка патогенные бактерии проникают в его стенку с соседних органов или заносятся гематогенно. Вторичный флегмо-

нозный гастрит встречается при таких септических заболеваниях, как рожа, эндокардит, сепсис, а также при фурункулезе, брюшном тифе, оспе, после удаления инфицированного зуба и хирургических вмешательств на желудке.

Важную роль в возникновении данной формы гастрита играют предрасполагающие факторы: иммунодефицитные состояния, алкоголизм, наркомания, длительное недоедание, травмы, в том числе хирургические (полипэктомия, эндоскопическая резекция слизистой оболочки желудка) (Kavalari R. et al., 2005; Lee B.S., Kim S.M. et al., 2005), перенесенные острые инфекционные заболевания, очаги хронических инфекций в организме, ХГ с секреторной недостаточностью.

Флегмонозный гастрит характеризуется развитием бактериального абсцесса стенки желудка. При этом имеет место преимущественное распространение процесса в подслизистой оболочке. Бактериальными агентами, вызывающими гнойный процесс в желудке, могут являться α -гемолитический стрептококк, стафилококк, кишечная палочка, протей, пневмококк, клостридии как возбудители газовой гангрены (эмфизематозный гастрит) и другие болезнетворные микроорганизмы (Shipman P.J., Drury P., 2001; van Mook W.N., van der Geest S., Goessens M.L. et al., 2002; Miller C., Florman S., Schluger L.K. et al., 2004; Jung J.H., Choi H.J., Yoo J., Kang S.J. et al., 2007; Carlson A.P., Chan J.W. H., Ketai L.H., Demarest G.B., 2007).

Клиническая картина. Процесс может развиваться постепенно, но чаще имеет бурное течение и черты септического заболевания. Отмечается высокая лихорадка с выраженным ознобом, температурная кривая носит ремиттирующий, или гектический, характер. Больной беспокоен или находится в прострации. Состояние его тяжелое, с тенденцией к прогрессивному ухудшению. Наблюдаются также сухость во рту, жажда, интенсивные разлитые боли в животе, тошнота, рвота, нередко неукротимая диарея. В рвотных массах содержится примесь желчи, реже — крови и гноя. Может развиваться желудочное кровотечение. При осмотре выявляется вздутие живота, его пальпация вызывает боль, мышечное напряжение в подложечной области. Иногда в области желудка удается прощупать болезненную опухоль эластической консистенции.

В дальнейшем присоединяются явления перитонита и сепсиса. Развивается токсическая сердечно-сосудистая недостаточность.

В ряде случаев флегмона желудка осложняется развитием гнойного флебита вен портальной системы, образованием множественных абсцессов печени, желудочным кровотечением.

В крови больного определяется резкий нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево (нередко до миелоцитов) и токсической зернистостью лейкоцитов.

Диагноз заболевания очень труден, ставится при УЗИ, эндоУЗИ, лапароскопии или лапаротомии (Staroverov V.V., Kisel A.T., Sumarokov U.A. et al., 2001).

Дифференциальный диагноз должен проводиться с острым панкреатитом, абсцессом печени, перфоративной язвой желудка или ДПК и другими острыми заболеваниями органов брюшной полости, характеризующимися клинической картиной «брюшной катастрофы».

Лечение. Хирургическое на фоне антибиотикотерапии.

Прогноз при флегмонозном гастрите плохой — возможны шок, кровотечение, перфорация, гнойный перитонит, сепсис. С развитием сепсиса или перитонита прогноз ухудшается, при отсутствии своевременного хирургического лечения больной обычно умирает в течение суток, реже — нескольких дней. Крайне редко наблюдается прорыв абсцесса в желудок. При этом начинается рвота гноем, и больной постепенно выздоравливает. Если пациент выживает, то часто развиваются рубцовые изменения желудка, стеноз привратника.

Кишечная инфекция бактериальной этиологии:

- сальмонеллез (*Salmonellae enteritidis et spp.*), дизентерия (*Shigellae sonnae et spp.*), иерсиниоз (*Iersinia* spp.), эшерихиоз (*Esherihia coli* энтероинвазивные штаммы), кампилобактериоз (энтерит, вызванный *Campylobacter*), острая кишечная инфекция, вызванная синегнойной палочкой (*Pseudomonas aeruginosa*), клостридиями (*Clostridium*), клебсиеллами (*Klebsiellae*), протеем (*Proteus spp.*), стафилококковое пищевое отравление (*Staphilococcus spp.*), брюшной тиф (*Salmonellae typhi*), холера (*Vibrio cholerae*), ботулизм (отравление ботулотоксином) и пр.;
- острая кишечная инфекция вирусной этиологии (ротавирусы, вирусы группы Норфолк, энтеровирусы, коронавирусы, аденовирусы, реовирусы);
- грибковые кишечные инфекции (чаще грибы рода *Candida*);
- протозойные кишечные инфекции (лямблиоз).

Синдром гастрита на фоне острой кишечной инфекции характеризуется появлением болей в области желудка (эпигастрии), постоянной тошноты, рвоты после приема пищи и питья воды, причем ее может вызвать даже глоток жидкости. Рвота может быть многократной, приносящей недолговременное облегчение. Возможно разжижение стула и в течение короткого промежутка времени, иногда однократно. Синдром гастроэнтерита сопровождается болями в животе в области желудка и околопупочной области, рвотой, появлением частого стула, сначала кашицеобразного характера, затем с водянистым компонентом. В зависимости от причины возникновения в стуле может меняться цвет (зеленоватый при сальмонеллезе, светло-коричневый при эшерихиозе, к примеру), а также появляться слизь, непереваренные остатки пищи.

Острый вирусный гастрит. Среди достаточно редких инфекционных причин, вызывающих острый гастрит, описывается вирусное поражение СОЖ.

ЦМВ-гастрит. Наиболее часто, главным образом у иммунокомпрометированных больных (при злокачественных новообразованиях, иммуносупрессии, как осложнение после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, ВИЧ-инфекции), а также у детей и пожилых пациентов этиологическим фактором острого вирусного гастрита является ЦМВ (Bonnet F., Neau D., Viallard J.F. et al., 2001; Pederiva C., Ruscitto A., Bruneti I. et al., 2006). У больных со злокачественными заболеваниями, иммуносупрессией (особенно из-за стероидной терапии), после трансплантации, с синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД), синдромом Стивенса—Джонсона ЦМВ-инфекция может представлять опасность для жизни (Yoshioka M., Ishiguro N., Ma X. et al., 2002). В детском возрасте ЦМВ-инфекция часто сочетается с эозинофильным гастроэнтеритом (Takeyama J., Abukawa D., Miura K., 2007).

ЦМВ представляет собой ДНК-содержащий вирус рода *Cytomegalovirus* (*Cytomegalovirus hominis*) семейства *Herpesviridae*, главной биологической особенностью которого являются его пожизненное персистирование и возможная реактивация в организме инфицированного человека. Кроме того, для ЦМВ характерна тропность к различным органам и тканям (легкие, органы ЖКТ, включая пищевод, желудок, тонкую кишку, толстую кишку, прямую кишку, анус, печень, желчный пузырь) и, как следствие, разнообразие клинических проявлений. ЦМВ при внедрении *in vivo* и *in vitro* в клетки вызывает их аномалии.

Клиническая картина острого ЦМВ-гастрита не отличается специфичностью. На фоне общих явлений (лихорадка, атипичный лимфоцитоз в анализе крови) и классического болевого (боли в эпигастрии), диспептического синдрома у больных могут появиться симптомы нарушенной эвакуации (тошнота, рвота, шум плеска в эпигастрии) и геморрагические явления.

Рентгенологическое исследование верхнего отдела пищеварительного тракта может выявить ригидный и суженный антральный отдел желудка, подобно таковому при опухолевой инфильтрации.

Эндоскопическими признаками считается наличие эрозий, острых язв, отечных, гипертрофированных желудочных складок слизистой, преимущественно антрального отдела желудка, фовеолярной гиперплазии (Xiao Su., Hart J., 2001). Последний признак особенно характерен для детей с острым ЦМВ-гастритом. Поражение желудка может быть как локальным, так и диффузным. Выраженное воспаление и васкулит могут приводить к развитию ишемии и трансмурального некроза стенки желудка и, как следствие, к перфорации и перитониту.

Для диагностики ЦМВ-инфекции необходимо использовать одновременно 2–3 лабораторных теста. Исследуют слюну, промывные воды желудка, биопсийный материал. Наиболее широкое распространение получил метод ИФА, позволяющий выявить антиген ЦМВ и специфические антитела разных классов, особенно М, имеющий большое значение для первичной диагностики.

Морфологическая диагностика заключается в исследовании биопсийного материала на наличие цитомегалии с вирусными включениями в цитоплазме клеток желудочного эпителия, эндотелиальных клеток сосудов стромы и мышечного слоя. Внутрядерные включения по типу «совиного глаза» являются отличительной чертой ЦМВ-инфекции при рутинной окраске гистологических препаратов гематоксилином и эозином (см. рис. 7.4 на цветной вклейке). Также могут присутствовать множественные гранулированные, базофильные, цитоплазматические включения.

Воспалительный инфильтрат, не отличающийся однородностью, часто локализован в собственной пластинке слизистой оболочки и подслизистой основе.

Лечение неспецифическое и противовирусное (сочетание ганцикловира с интерфероном альфа). При ЦМВ-инфекции у больных с нарушенным иммунитетом показано применение фоскарнета натрия.

Энтеровирусный гастроэнтерит также может быть причиной острого гастроэнтерита, особенно у детей младшего возраста (Chia J.K. S., Chia A.Y., 2008).

Энтеровирусный гастроэнтерит — острая лихорадочная болезнь с поражением ЖКТ.

Самым первым признаком болезни принято считать очень сильный абдоминальный болевой синдром спастического характера (колики). Больной может испытывать боль как в подложечной области, так и в области пупка либо всего живота. Другими симптомами острого гастроэнтерита являются: *тошнота*, рвота, диарея, отсутствие аппетита, *головокружение*, общая слабость, бледность кожных покровов, учащенный пульс. В очень тяжелых случаях могут наблюдаться *обморок*, *судороги*, ослабление сердечной деятельности.

Диагностика — ПЦР.

Лечение: рекомбинантные интерфероны [интерферон альфа-2b (виферон^а), реаферон-ЕС^а), интерфероногены [меглумина акридоняцетат (циклоферон^а), оксодигидроакридиняцетат натрия (неовир^а), антациды, энтеросорбенты [смектит диоктаэдрический (смекта^а)], общеукрепляющие и симптоматические средства.

Ротавирусный гастроэнтерит. Ротавирусная инфекция — инфекционное заболевание, причиной которого является ротавирус. Возбудитель ротавирусной инфекции — вирус из отряда ротавирусов (*Rotavirus*). Инкубационный период инфекции — 1–5 дней. Ротавирус поражает как детей, так и взрослых, но у взрослого человека, в отличие от ребенка, заболевание протекает в более легкой форме. Для ротавирусной инфекции характерно острое начало — рвота, резкое повышение температуры, возможен понос, зачастую очень узнаваемый стул — в первый день жидкий желтый, на второй, третий день серо-желтый и глинообразный. Кроме того, у большинства заболевших появляются насморк, покраснения в горле, они испытывают боли при глотании. В острый период отсутствует аппетит, наблюдается состояние упадка сил. Многолетние наблюдения показали, что наиболее крупные вспышки заболевания возникают во время или в канун эпидемии гриппа, за что оно получило неофициальное название — «кишечный грипп». Кал и моча очень сходны по признакам с симптомами гепатита (светлый кал, темная моча, иногда с хлопьями крови). При правильном лечении все симптомы ротавирусной инфекции проходят через 5–7 дней и наступает полное выздоровление, жидкий стул может держаться немного дольше. Лечение симптоматическое.

Гастрит, вызванный грибковой инфекцией, так же как и вирусный гастрит, встречается главным образом у больных с иммунодефицитом и сопутствующими злокачественными новообразованиями. Вместе с тем этот вид патологии может быть последствием вмешательств на желудке, антибиотикотерапии, лечения глюкокортикоидами, злоупотребления алкоголем, но может возникнуть и у иммунокомпетентных пациентов. Чаще всего это грибы рода *Candida*. Имеются сведения о грибковых поражениях, вызванных *Histoplasma capsulatum* (Sanguino J., Rodrigues B. et al., 1996), *Cryptococcus neoformans* (Washington K., Gottfried M.R., Wilson M.L., 1991) и разновидностями *Zygomycetes species* (Stamm B., 2005).

Кандидоз желудка. Симптомы неспецифичные. Первыми признаками кандидозного гастрита являются: снижение аппетита, неприятный привкус во рту, изменение вкуса тех или иных продуктов, тошнота и рвота. С рвотными масса-

ми могут выделяться творожистые пленки и прожилки крови — признак поражения СОЖ. Часто все эти признаки сопровождаются поражением полости рта, пищевода — появлением белых творожистого вида пленок на слизистой оболочке. При продолжении заболевания у больного может появиться жидкий стул со слизью и примесью крови, в нем также возможно появление небольших творожистых включений (кандидоз кишечника). Заболевание может протекать с повышением температуры, изменением общего состояния (астения), но чаще температура остается нормальной. Процесс может принять генерализованную форму (Zwolinska-Wcisto M., Budak A., Bogdal J. et al., 2001).

Рентгенологические исследования часто показывают наличие небольших афтозных эрозий, являющихся одними из ранних рентгенографических признаков кандидоза желудка. В дальнейшем в отсутствие лечения афтозные язвы могут прогрессировать до глубоких линейных язв.

Макроскопически на СОЖ имеет место наличие мелких афтозных эрозий, мелкоточечных или линейных язв или классических язв желудка. В последнем случае следует иметь в виду, что вторичная грибковая контаминация язв желудка *Candida albicans* не является редкостью (Loffeld R., Loffeld B., Arends J. et al., 1988). Эндоскопически язвы желудка, связанные с *Candida albicans*, как правило, больше в диаметре и нередко являются озлокачествленными.

Микроскопически слой некротической фибриноидной ткани содержит псевдогифы.

Диагностика — микроскопия материала налета. Микроорганизмы можно увидеть при окраске гематоксилином и эозином или, предпочтительнее, при специальной окраске по методу Шиффа или метиламином серебра по Гомори, ПЦР-диагностика.

Лечение — флуконазол по 100–200 мг/сут, натамицин (пимафуцин[®]) в дозе 400 мг/сут (по 1 таблетке 4 раза в день на 10 дней).

Гистоплазмоз желудка. Прогрессирующий диссеминированный гистоплазмоз встречается редко и наблюдается чаще в молодом или пожилом возрасте, а также у пациентов с иммунодефицитом (Jayalakshmi P., Soo-Hoo T. et al., 1990; Sanguino J., Rodrigues B., Baptista A. et al., 1996; Hindupur S., Despotovic V., 2006). Хотя гистоплазмоз может поражать любую часть ЖКТ, вовлечение желудка в патологический процесс встречается довольно редко.

Нередко гистоплазмоз за счет гипертрофированных складок желудка или массивного инфильтрата может имитировать РЖ (Hindupur S., Despotovic V., 2006).

При рентгенографии желудка обнаруживается кольцевой инфильтрат, а эндоскопия выявляет увеличенные, утолщенные и гиперемированные желудочные складки.

Микроскопия биоптатов обнаруживает интенсивную макрофагальную инфильтрацию с фагированными *Histoplasma capsulatum*.

Гистоплазмоз желудка нередко осложняется фатальным язвенным кровотечением.

Лечение: внутривенное введение амфотерицина В.

Фикомироз желудка (синонимы: зигомикоз, мукомикоз) является редкой и крайне опасной грибковой инфекцией. Часто поражаются истощенные дети и иммунокомпрометированные больные.

Возбудители:

- *Rhizopus arrhizus*;
- *Absidia corymbifera*;
- *Apophysomyces elegans*;
- *Cunninghamella bertholletiae*;
- *Rhizomucor pusillus*;
- *Saksenaea vasiformis*.

Фикомикоз обычно поражает придаточные пазухи носа, ЦНС или легкие и редко ограничивается желудочно-кишечным трактом. К факторам риска относятся недоедание, иммуносупрессия, лечение антибиотиками, ацидоз (как правило, диабетический кетоацидоз) (Corley D., Lindeman N., 1997; Cherney S., Chutuape A., 1999; Maravi Poma E., Rodriguez-Tudela J.L. et al., 2004). Описана внутрибольничная вспышка мукормикоза желудка из-за контаминации деревянных языкодержателей спорами мукормикоза. Болезнь нередко осложняется кровотечением (Maravi Poma E., Rodriguez-Tudela J.L. et al., 2004). Фикомикоз желудка может быть классифицирован как инвазивный или неинвазивный (колонизация). Первый характеризуется глубокой инвазией грибом стенки желудка и кровеносных сосудов. При неинвазивной форме грибок колонизирует поверхностные слои СОЖ, не вызывая воспалительной реакции в собственном слое.

Клиническая картина фикомикоза неспецифична. Чаше наблюдается абдоминальный болевой синдром (боли в эпигастрии).

Макроскопически образцы ткани, полученные при резекции желудка по поводу фикомикоза, выявляют геморрагический некроз с вовлечением СОЖ и других слоев стенки желудка. Микроскопически выявляются безсептальные гифы размером 10–20 мкм, разветвленные под прямым углом, поражающие ткани и стенки кровеносных сосудов.

Лечение хирургическое — резекция пораженной некротическим процессом части желудка. Без лечения инвазивный фикомикоз желудка почти всегда заканчивается летальным исходом.

Аспергиллезный (псевдомембранозный) гастрит. Развивается у пациентов, страдающих болезнью пересаженного органа, при аспергиллезе, хронических эрозиях, ишемических повреждениях. Макроскопические изменения: слизистая оболочка бывает покрыта псевдомембраной до 1,5 см толщины, содержащей аспергиллы, разнообразный мукоидный материал и многочисленные фокусы геморрагической инфильтрации (Sanders D.L., Pfeiffer R.V., Hashimoto L.A. et al., 2003). Микроскопические изменения: фибрин, слизь, нейтрофильные лейкоциты, гифы грибов, ветвящиеся под острым углом, что характерно для аспергилл; расширенные просветы желудочных желез, наподобие кратера вулкана; детрит с геморрагической инфильтрацией, некротизированными железами.

Аспергиллезный гастрит нередко сопровождается тяжелыми общими реакциями организма, в частности описана фатальная апластическая анемия (Konstantopoulos K., Agapitos E., Komninaka V. et al., 2002).

Лечение: вориконазол или амфотерицин В, итраконазол.

Острый паразитарный гастрит. Среди причин острого паразитарного гастрита на первом месте стоит анизакидоз, особенно распространенный

в Дальневосточном регионе (Takeuchi K., Hanai H., Iida T. et al., 2000). Причиной гастрита являются личинки нематоды рода *Anisakis*, попадающие в организм при употреблении зараженной рыбы и мигрирующие в желудочную стенку. Клиническими признаками гастрита является периодический болевой абдоминальный синдром и явления желудочной диспепсии. При эндоскопии выявляются множественные эрозии, эозинофильные инфильтраты с явлением микроабсцедирования, появления грануляционной ткани и даже наличие самого паразита (Pampiglione S., Rivasi F., Criscuolo M. et al., 2002; Kim S.G., Jo Y.J., Park Y.S. et al., 2006).

Из тяжелых осложнений, относящихся к данной патологии, необходимо помнить о перфорации органа (Testini M., Gentile A., Lissidini G. et al., 2003; Ito Y., Ikematsu Y., Yuzawa H. et al., 2007).

К другим паразитарным патологиям, в ряде случаев вызывающим острый гастрит (в основном при явлениях иммунодефицита), относятся криптоспориоз, жиаридиоз (лямблиоз) и стронгилоидоз (Moon A. et al., 1999; Doglioni C. et al., 1992; Thompson B.F. et al., 2004; Rivasi F., Pampiglione S., Boldorini R., Cardinale L., 2006). В США лямблиозное поражение регистрируется у 7,2% населения; криптоспориоз — у 0,2%; стронгилоидоз — у 0,4%; (Parenti D.M. et al., 1987; Cox G.E. et al., 1997).

Криптоспоридиоз — протозойное заболевание, вызываемое простейшими паразитами (кокцидиями), протекающее преимущественно с поражением пищеварительного тракта, чаще наблюдается у детей и у лиц с иммунодефицитом. При криптоспоридиозе может поражаться эпителий глотки, гортани, пищевода, желудка, но наиболее часто повреждается эпителий тонкой кишки. На фоне иммунодефицита возникают тяжелые формы болезни, помимо пищеварительной системы, в патологический процесс вовлекаются другие органы и ткани (Clemente S.M., Caramori C.A., Padula P., Rodrigues M.A., 2000). При СПИДе криптоспоридиоз нередко сочетается с кандидозом, пневмоцистной пневмонией, ЦМВ, токсоплазменной инфекцией, мелкоклеточным раком легких (Kourda N., Biel A., Ben Jilani S.B. et al., 2008) и другими инфекциями, что обуславливает злокачественное течение, приводит к резкому истощению и смерти больных.

Механизм передачи — фекально-оральный. Известны семейные и внутригоспитальные вспышки криптоспоридиоза. Криптоспоридии — одна из частых причин «диареи путешественников». Заболевание протекает остро с симптомами желудочной (тошнота, рвота) и кишечной (диарея) диспепсии. Характерно наличие лихорадки, судорожного синдрома.

Диагностика: обнаружение ооцист криптоспоридий в стуле, микроскопическое исследование мазка фекалий, окрашенного по Цилю–Нильсену (или Кестеру, или Романовскому–Гимзе), ИФА.

Лечение: макролиды, ко-тримоксазол (сульфаметоксазол + триметоприм), пириметамин (дараприм^а), метронидазол, фуразолидон.

Преимущественно в желудке и ДПК паразитирует и кишечная угрица (*стронгилоидоз*). Самка паразита может проникать в подслизистый слой желудка, двенадцатиперстной и тощей кишки. Паразит также может поражать и печеночные протоки, проток поджелудочной железы, а также бронхи

и легочную ткань. Пути заражения паразитами — обычно через загрязненную личинками паразитов пищу, воду, а также при прямом контакте кожи человека с зараженной личинками землей (через кожные покровы). Особенностью взрослого паразита является поражение толщи слизистой лимфоидного аппарата и слизистых желез. Местная воспалительная реакция характеризуется выраженным отеком, макрофагальной и эозинофильной инфильтрацией, вторичными изменениями эпителия, повышением его слущивания, вплоть до эрозивно-язвенных проявлений. Выраженный отек СОЖ и кишки может приводить в редких случаях к развитию нарушенной эвакуации пищи и кишечной непроходимости.

Личинки при своей миграции поражают преимущественно печень, респираторную систему и другие органы человека. При длительном паразитировании в гастродуоденальной зоне возникают нарушения функции и структуры подобно при инвазии кошачьей двуусткой с развитием хронических нарушений пищеварения и моторики желудка, ДПК и билиарного тракта.

Лямблиоз. Лямблиозом (жиардиозом) называется протозойное заболевание, вызываемое *Lamblia intestinalis (Giardia)*. Лямблии относятся к биологическому виду простейших организмов (*Protozoa*), источником которых является только человек. Лямблии впервые были описаны в 1859 г. российским ученым Д.Ф. Лямблем, по имени которого и были названы.

Лямблии существуют в вегетативной и цистной формах (стадиях) развития. Вегетативная форма лямблий характеризуется грушевидной формой простейших длиной 8–18 мкм и шириной 6–7 мкм, имеет четыре пары жгутиков и присасывающийся диск. Цисты лямблий имеют длину 10–14 мкм и ширину 6–10 мкм. Лямблии во внешней среде быстро погибают, а цисты сохраняются от нескольких недель до 3 мес, в зависимости от влажности среды. При водном пути заражения могут возникать вспышки лямблиоза, особенно в детских коллективах. Входными воротами инфекции являются верхние отделы ЖКТ. Способствуют поражению желудка гипоацидные состояния (резекция желудка). Обычно инфицирующей дозой простейших является более 100 организмов паразитов. Вегетативная форма паразитирует главным образом на поверхности слизистой ДПК и иногда (значительно реже) в желудке. Находясь в пристеночном слое слизи, лямблии оказывают механическое повреждение СОЖ и ДПК.

Лямблиоз сопровождается и общими явлениями за счет токсико-аллергических и рефлекторных воздействий на весь организм и непосредственно на органы ЖКТ. Морфологически при лямблиозе отмечаются типичные признаки выраженного гастродуоденита. В эпителиальном слое и подслизистой основе обнаруживается умеренно выраженная лимфо- и плазмоцитарная, а в ряде случаев и нейтрофильная инфильтрация.

Диагноз лямблиоза обязательно должен быть подтвержден результатами лабораторного паразитологического исследования. Материал для исследования — пробы фекалий и дуоденального содержимого. В дуоденальном содержимом обнаруживаются только вегетативные формы лямблий. В плотных, оформленных фекалиях обнаруживаются только цисты, а в жидких и полуоформленных могут быть обнаружены цисты и вегетативные формы.

Для повышения эффективности диагностики при наличии показаний следует проводить многократные исследования проб кала — от 2–3 до 6–7 раз с интервалами в 1–2 дня.

Для лечения лямблиоза первостепенное значение имеют метронидазол и пиридазол или сходные с ними препараты. Их эффективность высока и составляет 70–90%.

7.2.1.3. Аллергический (эозинофильный) гастрит (гастроэнтерит)

Данная форма гастрита возникает у пациентов, склонных к аллергическим реакциям и имеющих пищевую аллергию (чаще на коровье молоко, соевый белок, морепродукты). Такой острый гастрит может быть и первым проявлением системной аллергической патологии (Rothenberg M.E., 2004). При попадании аллергена в желудок со стороны его слизистой оболочки возникает диффузная аллергическая реакция немедленного типа, обусловленная гиперпродукцией иммунными структурами СОЖ IgE в ответ на появление антигена. При повторном поступлении антигена происходит выброс тучными клетками гистамина, серотонина и других продуктов аллергической реакции, вызывающих специфическое изменение СОЖ.

Эндоскопически при осмотре полости желудка обнаруживается большое количество слизистого секрета, слизистая оболочка выглядит отечной, ее складки значительно утолщаются и имеют ярко-красную окраску. Микроскопически слизистая инфильтрирована ацидофильными гранулоцитами (эозинофилами). Степень инфильтрации может быть различной. Дифференцировать эозинофильный гастрит следует с системной и паразитарной патологией.

Клиническая картина. Жалобы у пациентов возникают практически сразу же после контакта аллергена со слизистой желудка, остро (от нескольких минут до 3–4 ч) и продолжаются несколько суток. Вначале появляются общие симптомы: головокружение, мигренеподобная головная боль, беспокойство, повышение температуры, озноб, сердцебиение, аритмии, повышенное потоотделение, а затем — местные: приступообразная боль в эпигастральной области, явления кардиоспазма, рвота и нередко диарея.

Одновременно внезапно в полости рта могут появиться различных размеров высыпания бледно-красного цвета с четкой каймой розового цвета на периферии. Элементы склонны к слиянию, распространяясь на всю полость рта и окружающую кожу. Нередко в полости рта могут появиться волдыри и пузыри, заполненные геморрагическим или серозным экссудатом. Кроме явлений крапивницы, в полости рта может развиваться и типичный отек Квинке. Чаще всего отек Квинке локализуется в области губ, но может локализоваться и на языке больного. Отек, как правило, плотно-эластической консистенции, напряженный, слизистая над ним розоватого цвета. При поражении языка последний увеличен в размере, может мешать дыханию, вызывать позывы на рвоту. Указанные явления могут держаться от нескольких часов до 1–2 дней.

Одновременно или несколько позже на коже, чаще в области боковых поверхностей живота и на конечностях, также появляется мелкая уртикарная

сыпь, сопровождающаяся сильным зудом, могут наблюдаться и отек Квинке, экземоподобные изменения на коже, иногда высыпания геморрагического характера.

Нередко у больных отмечаются явления ринита с обильными водянистыми выделениями, бронхоспазм. В ряде случаев может произойти развитие анафилактического шока с резким падением АД, развитием ишемии внутренних органов, спастическим состоянием мускулатуры ЖКТ, бронхов. Чаше анафилактические состояния возникают в ответ на прием лекарственных веществ, реже продуктов питания, непривычных для человека (туристы, путешественники, перемещенные лица и пр.). Степень реакции зависит от накопления антител.

Диагноз. Подтверждают диагноз при помощи сбора анамнеза, эндоскопически, лабораторно (клинический анализ крови) и с помощью проб на чувствительность к различным аллергенам. Обычно удается выявить у больного склонность к аллергическим реакциям. В анализе крови обнаруживают увеличенное количество эозинофилов, лейкопению, гипергаммаглобулинемию, в анализе кала — эозинофилию, кристаллы Шарко—Лейдена.

Еще один признак того, что гастрит имеет аллергическую природу, — это появление параллельно с гастритической симптоматикой характерной сыпи.

Гистоморфологическое исследование биоптатов СОЖ обнаруживает преимущественно лимфоцитарную, эозинофильную или плазмноклеточную инфильтрацию, изменения микрогемоциркуляторного русла с выраженным периваскулярным компонентом (диапедез эритроцитов, отек стромы).

В диагностике пищевой аллергии помогают элиминационные и провокационные пробы с теми или иными компонентами пищи, заподозренными в вызывании аллергических реакций. Кожные пробы у взрослых имеют вспомогательное значение.

Прямым доказательством аллергической настроенности к тем или иным пищевым субстанциям является положительная проба на антитела к ним в сыворотке крови больного.

Дифференциальный диагноз следует проводить в первую очередь с паразитарным поражением ЖКТ и эндокринно-активными опухолевыми заболеваниями желудка и кишечника.

Лечение. При подтвержденной аллергической патологии пищевого характера необходимо в первую очередь исключить аллерген из пищевого рациона. Показаны прием минеральных вод, разгрузочная диета. Если аллерген установить не удалось, то назначается элиминационная диета, состоящая из риса, картофеля, яблок и воды. Параллельно назначаются десенсибилизирующие средства. В острых состояниях назначаются ГКС (преднизолон, парентерально однократно или два-три раза, один раз в сутки, в дозе 30—120 мг). Одновременно назначаются антигистаминные средства [хлоропирамин (супрастин^а) 1—2 мл 1% раствора или клемастин (тавегил^а) 2 мл]. Далее назначают перорально таблетированные средства (кетотифен по 1—2 мг 1—2 раза в день; лоратадин (klarитин^а) по 10 мг 1 раз в день или другие подобные препараты).

Прогноз при назначении своевременного лечения, исключения сенсibiliзирующих компонентов из пищевого рациона, благоприятный.

7.2.1.4. Острый лучевой гастрит

Острый гастрит может развиваться на фоне лучевой болезни (при воздействии высоких доз радиоактивного излучения, при радиологическом лечении онкологических заболеваний).

Лучевое повреждение желудка и ДПК чаще связано с последствиями радиотерапии тех или иных органов при опухолевых процессах, значительно реже — при инкорпорировании излучающих веществ. В целом около 10–30% пациентов, получающих лучевую терапию, отмечают те или иные симптомы вторичного поражения ЖКТ, в основном со стороны желудка и тонкой кишки, разной степени выраженности.

Сразу после облучения появляется так называемая первичная реакция. Симптомы первичной реакции на облучение складываются из тошноты и рвоты (через 30–90 мин после облучения), головной боли, слабости. При дозах менее 1,5 Гр эти явления могут отсутствовать, при более высоких дозах они возникают, и степень их выраженности тем больше, чем выше доза. Тошнота, которой может ограничиваться первичная реакция при легкой степени болезни, сменяется рвотой, с повышением дозы облучения рвота становится многократной. Несколько нарушается эта зависимость при инкорпорации радионуклидов в связи с облучением из радиоактивного облака: рвота может оказаться многократной, упорной даже при дозе, близкой к 2 Гр. Иногда пострадавшие отмечают металлический вкус во рту. При дозах выше 4–6 Гр внешнего облучения возникают преходящая гиперемия кожи и слизистых оболочек, отечность слизистой оболочки щек, языка с легкими отпечатками зубов на ней. Постепенно — в течение нескольких часов — проявления первичной реакции стихают: кончается рвота, уменьшается головная боль, исчезает гиперемия кожи и слизистых оболочек. Самочувствие больных улучшается, хотя остаются выраженная астения и очень быстрая утомляемость. Все эти явления в ближайшие дни проходят, но через некоторый срок возникают вновь уже в качестве основных и весьма опасных признаков острой лучевой болезни. При этом, кроме количественных взаимосвязей дозы с эффектом, мощности дозы с эффектом существует и другой характерный для лучевых поражений феномен: чем выше доза, тем раньше будет специфический биологический эффект. Этот феномен заключается в том, что специфическая для первичной реакции рвота при большой дозе возникает раньше, основные признаки болезни: радиационный стоматит, гастроэнтерит, падение числа лейкоцитов, тромбоцитов, ретикулоцитов со всеми их закономерностями, эпиляция, поражение кожи и т.п. — появляются тем раньше, чем выше доза. С развитием агранулоцитоза состояние слизистых оболочек ухудшается, задерживается их восстановление.

Обычно лучевой гастрит и эзофагит развиваются в начале второго месяца болезни, когда костно-мозговое поражение уже позади. По характеру патологического процесса преобладающим проявлениям различают (Бардычев М.С., Цыб А.Ф., 1985):

- катаральные (68, %);
- эрозивно-десквамативные (15,7%);

- язвенно-некротические (7,1%);
- фиброзно-стенотические (8,6%).

К эрозивно-язвенным поражениям СОЖ, двенадцатиперстной и других отделов тонкой кишки обычно приводит инкорпорирование радиоактивных нуклидов с продуктами питания, водой и пр. Причем данное поражение характеризуется длительной персистенцией поражающего фактора в слизистой и подслизистой оболочке кишки, подтвержденного методами радиологии. Чаще всего при лучевом воздействии поражается эпителиальный слой.

Однако лучевое воздействие вызывает значительные нарушения и в мезенхимальных структурах. Гистологически это проявляется его набуханием и пролиферацией, фибриноидным изменением, облегчающим развитие микротромбов. Нарушение проницаемости микрососудов приводит к выраженной отечности органа, массивной инфильтрации фибробластами. Соединительная ткань подвергается гиалинозу, в развитии которого участвуют и гладкомышечные клетки. Все это приводит в дальнейшем к выраженному фиброзу, развитию телеангиэктазий (Berthrong M., Fajardo L.F., 1981).

Лечение. Для купирования рвоты больным назначают метоклопрамид (церукал^а) по 1 таблетке 5 раз в день, препарат может вводиться внутривенно по 2 мл каждые 2 ч 4–6 раз в течение суток. Если введение метоклопрамида (церукала^а) не предотвращает рвоты, могут быть применены инъекции дроперидола 0,25% — 1,0 мл, или галоперидола 0,5–1,0 мл 0,5% раствора внутримышечно, или введение под кожу 0,5–1,0 мл 0,1% раствора атропина. Показано применение сорбентов [смектит диоктаэдрический (смекта^а), полиметилсилоксана полигидрат (энтеросгель^а), фильтрум], антацидов, ИПП.

7.3. ХРОНИЧЕСКИЙ ГАСТРИТ

ХГ — это самостоятельная нозологическая форма, в основе которой лежит специфический морфологический субстрат, характеризующийся крупноклеточной воспалительной инфильтрацией и структурной перестройкой СОЖ, с развитием в ней дисрегенераторных, дис- и атрофических процессов, в конечном счете приводящих к функциональной недостаточности, проявляющейся гипо- и ахолией, желудочной ахилией (Циммерман Я.С., 2000; Чернин В.В., 2006; 2010). Из этого следует, что ХГ, с одной стороны, — понятие морфологическое, и окончательный диагноз является правомочным только при гистологической верификации, а с другой — при ХГ поражается только его слизистая оболочка. Именно при изучении гистологических биоптатов СОЖ можно судить о степени активности воспаления (инфильтрация нейтрофилами), о степени выраженности хронического воспаления (лимфо-плазмочитарная инфильтрация), выраженности атрофии и метаплазии, наличии и степени колонизации *H. pylori*. Эти морфологические изменения могут сопровождаться различными функциональными нарушениями.

Клинические проявления ХГ неспецифичны, и их появление зависит от глубины и активности воспаления. Поражение только слизистой, даже с тяжелой степенью атрофии, метаплазии, дисплазии и таким грозным ослож-

нением, как малигнизация, никакими специфическими клиническими проявлениями не сопровождается.

В целом же *клиническая картина* ХГ определяется не столько секреторными, сколько моторно-эвакуаторными нарушениями, появляющимися при выраженной атрофии слизистой, ахлоргидрии и ахилии. Аппетит снижается по мере прогрессирования атрофического процесса в фундальном отделе СОЖ и угасания активной желудочной секреции. Одновременно появляется отрыжка (пустая, горького вкуса, с неприятным запахом), редко — тошнота и еще реже рвота, приносящая облегчение, как следствие развития гастропареза (см. гл. 5). При осмотре больного обычно отсутствуют признаки заболевания. Похудение, бледность кожных покровов, признаки гиповитаминоза (заеды в углах рта, кровоточивость десен, ломкость ногтей, выпадение волос) могут встречаться, как правило, у больных аутоиммунным гастритом. Язык часто обложен белым или желто-белым налетом с отпечатками зубов на боковой поверхности, при аутоиммунном гастрите обнаруживается «лакированный» язык. Живот мягкий, при глубокой пальпации может ощущаться болезненность в эпигастрии.

Активность воспаления определяется инфильтрацией эпителия и собственной пластинки СОЖ полиморфноядерными лейкоцитами и их повреждением, индуцированным как цитотоксинами *H. pylori*, так и реактивными формами кислорода, а также цитокинами нейтрофилов. В зависимости от этого можно выделить 3 стадии:

1-я стадия — умеренная степень инфильтрации собственной пластинки слизистой оболочки;

2-я стадия — инфильтрация более выражена, помимо собственной пластинки захватывает и эпителий (поверхностный и ямочный);

3-я стадия — наряду с инфильтрацией собственной пластинки и эпителия определяются «внутриямочные абсцессы».

Вместе с тем следует сказать, что большинство хронических гастритов неактивные (Аруин Л. И., Григорьев П. Я. и др., 1993).

Атрофия. Впервые термин «атрофический гастрит» предложен немецким хирургом R. Schindler в 1948 г. на основании данных эндоскопического исследования СОЖ. Термины («поверхностный» и «АГ») получили всеобщее признание и использовались авторами всех классификаций ХГ. Достоинством данной классификации является заложенный в ее основу важный принцип: сохранность или утрата нормальных желез, что имеет очевидное функциональное и прогностическое значение.

В настоящее время под *атрофией* понимают необратимую утрату количества нормальных желез желудка, свойственного данной зоне СОЖ, с замещением их фиброзом или метаплазированным эпителием (Rugge M., de Boni M., Pennelli G. et al., 2010).

Также существует понятие неопределенной, ложной атрофии, которая, как правило, связана с воспалительной инфильтрацией, отеком слизистой и, таким образом, уменьшением количества желез в поле зрения. Если после проведения противовоспалительной терапии отек и инфильтрация уменьшаются, то в поле зрения желез становится больше и создается впечатление быстрой обратимости процесса. Вместе с тем такое впечатление ошибочно, а истинное количество желез на самом деле неизменно.

Новая классификация атрофии слизистой оболочки желудка

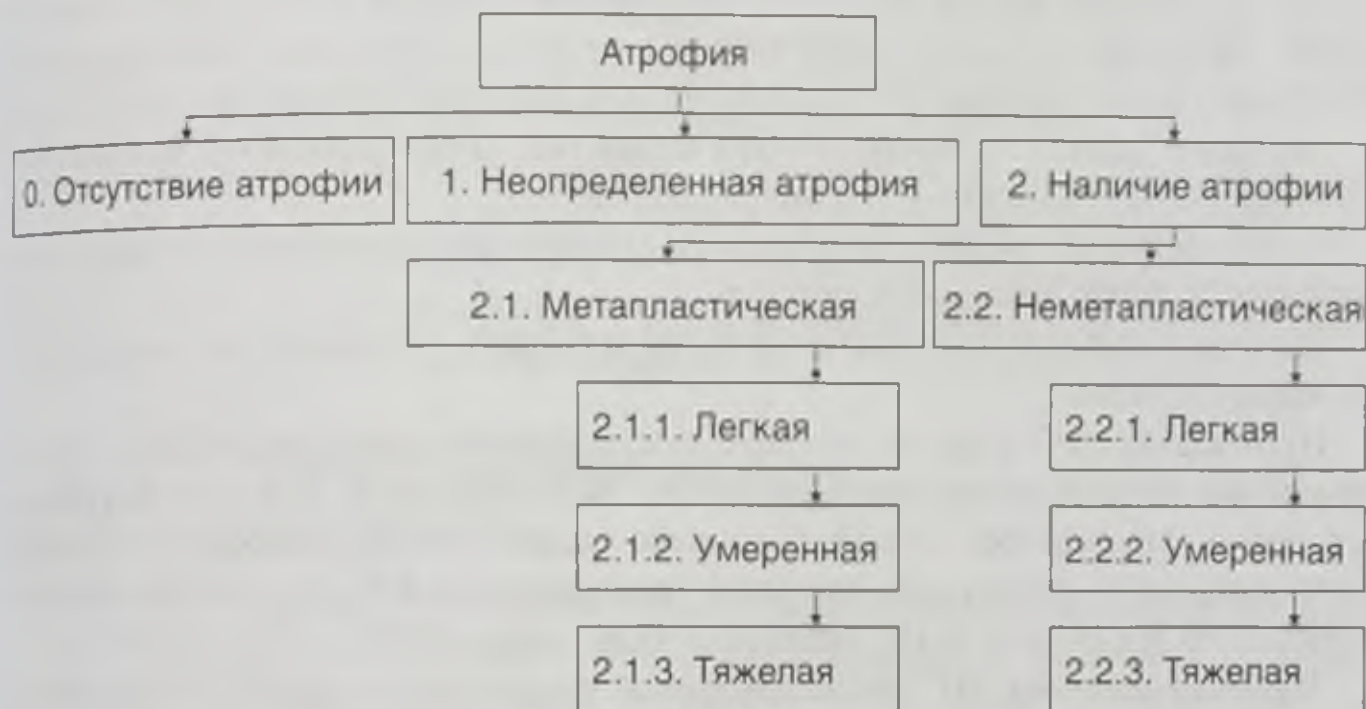


Рис. 7.5. Классификация атрофии слизистой оболочки желудка (по Rugge M. et al., 2002)

Метаплазия СОЖ — состояние, когда эпителий замещается клетками, несвойственными всему органу (кишечная метаплазия) или его функционально-морфологическому отделу (пилорическая метаплазия). Кишечную метаплазию возможно также диагностировать при микроскопическом исследовании (окраска метиленовым синим — избирательно связывающая с кишечным эпителием). Это исследование позволяет судить об объеме метаплазии:

- легкая — занимает до 5% поверхности желудка;
- умеренная — до 20% поверхности желудка;
- тяжелая — выше 20% поверхности желудка.

Также принято выделять два типа метаплазии: полную — 1-й тип (тонкокишечную) и неполную — 2-й тип, толстокишечную (присутствие бокаловидных клеток среди поверхностного эпителия желудка); пилорическую метаплазию двух типов (полная, неполная); панкреатическую метаплазию (подробнее о метаплазии см. гл. 7.3.3).

Гистологически выделяют три основных типа ХГ:

- диффузный антральный неатрофический гастрит (неатрофический гастрит в Сиднейской системе), ассоциированный с инфекцией *H. pylori*;
- мультифокальный АГ, ассоциированный с инфекцией *H. pylori*;
- диффузный АГ тела желудка аутоиммунной природы.

Неатрофический ХГ, связанный с инфекцией *H. pylori*, характеризуется наличием диффузного воспалительного инфильтрата собственной пластинки СОЖ, состоящего из лимфоцитов, плазматических клеток, эозинофилов и макрофагов. Плотность инфильтрата неоднородна, с тенденцией к уменьшению при явлениях атрофии СОЖ. Различают легкую, умеренную и выраженную степени инфильтрации СОЖ (Аруин Л.И., Григорьев П.Я. и др., 1993). Присутствие лимфоидных скоплений ассоциировано с инфекцией *H. pylori* и может сохраняться после эрадикации микроорганизма.

Присутствие нейтрофилов указывает на наличие активного воспаления в ответ на наличие бактерий *H. pylori* в поверхностном и железистом эпителии СОЖ, как правило, в области шеек желез, нередко и ямочные абсцессы. Сами бактерии хорошо видны при классической окраске гематоксилин-эозином. В ямочном эпителии часто обнаруживаются дегенеративные изменения, а в покровном эпителии — эрозивные дефекты.

Характерным признаком является сохранение железами нормального строения и гистохимических свойств.

Внешне СОЖ представляется отечной и гиперемированной, но эти признаки неспецифичны.

Прогноз данной формы гастрита после полноценной эрадикации пилорического хеликобактера благоприятный. Все изменения могут подвергаться регрессии. Однако без лечения процесс может прогрессировать, переходя в атрофическую форму, но для этой трансформации требуется достаточное количество лет (Аруин Л.И., Григорьев П.Я. и др., 1993).

Мультифокальный АГ характеризуется распространенным уменьшением как числа самих желудочных желез, так и их клеточного состава в целом, во всех отделах желудка, главным образом в антральном отделе и теле органа, с замещением специализированных клеток желез тела желудка клетками типа шеечных мукоцитов, метаплазированным кишечным эпителием или фиброзной тканью (атрофия желез). Имеет место и псевдопилорическая метаплазия (замещение оксинтных желез тела желудка на слизеобразующие железы, напоминающие пилорические) и гипергастринемия. Бактерии *H. pylori* располагаются более разреженно.

Что касается характера воспалительного инфильтрата, то в нем преобладают лимфоциты и плазматические клетки, имеют место формирование фолликулов, выраженная гиперплазия ретикулиновых волокон, разрастание гладкомышечных клеток и эластических волокон.

Диффузный АГ тела желудка аутоиммунной природы. Главный морфологический признак данной формы гастрита — разрушение оксинтных желез, функциональный — резкое снижение секреции HCl, пепсиногена I и внутреннего фактора, клинический — пернициозная анемия, лабораторный — наличие в крови антител к париетальным клеткам (АПК) и фактору Касла. Основная локализация процесса — тело желудка, антральный отдел поражается минимально, по типу поверхностного гастрита, имеющего тенденцию к обратному развитию. Вместе с тем характерным признаком является вторичная гиперплазия гастринпродуцирующих клеток. В теле желудка имеет место тяжелый АГ с прогрессирующей утратой специализированного эпителия желез и самих желез с замещением их псевдопилорическими железами и кишечным эпителием.

Данная форма гастрита склонна к ускоренному прогрессированию, особенно при тяжелом поражении СОЖ у пациентов старше 50 лет (Аруин Л.И., Григорьев П.Я. и др., 1993).

Ошибочно рассматривать ХГ как сугубо местный воспалительный процесс в СОЖ — это общее заболевание организма человека с преимущественным поражением желудка, имеющее в большинстве случаев первичный характер.

Это, по мнению В.Х. Василенко (1972), объясняется тем, что желудок является «передним краем», который принимает на себя «первый удар» химических, механических и термических воздействий различного рода пищи, что оправдывает его образное определение как «великого страдальца».

Определенные морфологические формы ХГ могут предшествовать или сопутствовать развитию таких прогностически неблагоприятных заболеваний, как ЯБ и РЖ. Помимо этого, аутоиммунный фундальный атрофический ХГ нередко ассоциирует с мегалобластной (пернициозной) анемией Аддисона — Бирмера, а лимфоцитарный ХГ — с целиакией.

7.3.1. Этиология и распространенность хронического гастрита

Несмотря на главенствующую роль в этиологии ХГ инфекции *H. pylori*, нельзя не учитывать и факторы среды, так называемые предрасполагающие факторы. К последним в первую очередь относятся алиментарные погрешности (нерегулярный режим питания, злоупотребление острой, жареной, жирной пищей, алкогольными напитками, консервированными продуктами и специями), а также несбалансированность пищевого рациона, в частности за счет дефицита полноценных белков, некоторых витаминов и микроэлементов, способных оказывать непосредственное влияние на физиологические процессы: иммунитет, регенерацию клеточных элементов СОЖ, трофику тканей, повышающих ее резистентность к действию различных повреждающих агентов. Однако следует помнить, что данные факторы являются лишь предрасполагающими, так как нет четких литературных данных о возможности развития ХГ, вызванного исключительно пищевыми погрешностями, так как в процессе эволюции желудком было выработано множество мощных защитно-адаптационных механизмов. Важным предрасполагающим фактором в развитии ХГ является также табакокурение, чреватое прямым токсическим воздействием на СОЖ. У курильщиков отмечается существенное повышение кислотно-пептической активности желудочного сока за счет стимуляции продукции гастрина, что снижает индекс объема крови в СОЖ и оксигенацию гемоглобина. Схожая картина наблюдается и у лиц, злоупотребляющих алкоголем. Доказано, что прием концентрированных растворов алкоголя вызывает острые нарушения местного кровотока и микроциркуляции, приводящие к развитию дегенеративных изменений, некрозу и десквамации эпителиоцитов СОЖ с последующим образованием острых эрозий и нейтрофильной воспалительной инфильтрации СОЖ, еще больше усугубляющей дегенерацию эпителия с образованием эрозий и язв.

В развитии обострений ХГ существенная роль принадлежит так называемым пищевым аллергенам (нутритивная аллергия), а также дефектам в нейрогуморальной регуляции желудочных функций. Патологические процессы в нейрогормональной системе относятся к группе эндогенных причин, вызывающих хронический воспалительный процесс в стенке желудка. Еще в конце прошлого века Т.А. Захарьин и А.А. Остроумов показали, что невроз желудка

может являться причиной его «катара». Позже, в 1906 г., Л.А. Орбели доказал значение вегетативных нарушений в происхождении расстройств желудочной секреции, которая, в свою очередь, приводит к морфологическим изменениям в слизистой оболочке желудка. Немаловажную роль в происхождении хронических гастритов играют рефлекторные влияния, исходящие с патологически измененных внутренних органов. Известны случаи хронических гастритов, обусловленных заболеваниями поджелудочной железы, желчного пузыря, кишечника, и пр., а также глистными инвазиями (аскаридоз, описторхоз, трихоцефалез и др.).

Судить об истинной распространенности ХГ достаточно сложно. Это связано, во-первых, с необходимостью его морфологической диагностики, а во-вторых, с частым скрытым течением заболевания, вследствие чего далеко не все больные обращаются за медицинской помощью. Не исключено, что ХГ страдают 50–80% всего взрослого населения. *H. pylori*-ассоциированный гастрит является самой частой формой (около 85%), на долю аутоиммунного гастрита приходится от 1 до 5% случаев. Все остальное — особые формы. Такой диссонанс определяется эпидемиологией пилорического хеликобактера. Хеликобактериоз относится к наиболее распространенной хронической инфекции человека и встречается у 80–90% жителей развивающихся стран Азии и Африки, у 40–70% жителей Восточной Европы, Южной Америки и у 25–30% населения развитых стран Европы и Северной Америки (Калинин А.В., 2007; Ernst P.V. et al., 2000; 2006; Everhart J.E., 2000).

В настоящее время инфекция *Helicobacter pylori* признана проблемой мирового масштаба, поскольку хеликобактер является основной причиной ХГ, а также связан с развитием ЯБ и РЖ. *H. pylori* — это наиболее распространенный патоген, а доля инфицированных лиц в общей популяции достигает 50% (Маев И.В., Самсонов А.А., 2012; Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al., 2012).

В то время как инфицирование происходит еще в детстве, как правило, проходит длительный латентный период до начала манифестация заболевания, которая приходится на более взрослый возраст. Если в этот период инфекция не выявляется и не проводится эрадикация, то заболевание протекает хронически (Everhart J.E., 2000; Ernst P.V. et al., 2006). Частота гастритических изменений слизистой оболочки и их выраженность повышаются с возрастом больного. М. Siurala и соавт. более 25 лет наблюдали за лицами с первоначально практически нормальной СОЖ, периодически проводя им биопсию, и установили, что годовой прирост частоты ХГ составляет $1,40 \pm 0,1\%$. Распространенность ХГ во многом зависит от места и условий проживания людей, что четко связано с инфицированностью *H. pylori*. Так, М. Asaka и соавт. (1996), сравнивая гастробиоптаты инфицированных и не инфицированных *H. pylori* лиц молодого возраста, обнаружили, что признаки гастрита у неинфицированных лиц вообще отсутствовали, в то время как у 88% инфицированных была найдена лейкоцитарная инфильтрация, у 50% — атрофия и у 38% — кишечная метаплазия.

На распространенность хеликобактериоза огромное влияние оказывают социально-экономические условия проживания. Исследователями многих

стран наглядно показана прямая зависимость инфицированности детского населения от общего экономического уровня развития страны, соблюдения санитарно-гигиенических норм: чем выше социальный уровень жизни населения, тем ниже инфицированность (Everhart J.E., 2000; Tindberg Y. et al., 2001). В 1994 г. американскими исследователями было показано, что *H. pylori* отсутствует в семьях, годовой доход которых превышает 70 тыс. долларов (Rosha G.A., Oliveira A.M. R. et al. 1994). При исследовании распространенности *H. pylori* в Бразилии было показано, что обсемененность этими микроорганизмами достигает 96.7% в семьях, которые пользуются сырой водопроводной водой, проживают более 1 человека в комнате, и годовой доход в которых на члена семьи составляет менее 5000 долларов (Morgan D.D., Clayton G., Kleanthous H., 1994). В России нет данных о четкой зависимости уровня обсемененности в зависимости от социального или материального положения пациентов. Однако в семьях с большим количеством детей, проживающих в густонаселенных квартирах или домах без достаточных бытовых удобств (канализация, отопление, горячее водоснабжение), инфицированность *H. pylori* на 30–40% выше. В России уровень инфицированности детей в пределах 60–70%.

Таким образом, в последние десятилетия отмечается отчетливая тенденция к увеличению частоты хронических воспалительных заболеваний ЖКТ. Так, по данным А.А. Баранова (1999), распространенность заболеваний органов пищеварения в 90-е годы, по сравнению с 60-ми годами, увеличилась в 40 раз. Также мы наблюдаем увеличение частоты тяжелых форм гастритов и гастродуоденитов, сопровождающихся развитием множественных эрозий и субатрофии (атрофии) СОЖ и слизистой оболочки ДПК (Волков А.И., 1998). Частота хеликобактерной инфекции увеличивается с возрастом (Perez-Perez G.I. et al., 1988; Ernst P.V., Gold B.D., 2000).

7.3.2. Патогенез хронического гастрита

ХГ полиморфен по происхождению и патогенезу. При хроническом, вначале неатрофическом, гастрите с преимущественным поражением антрального отдела желудка, как правило, ассоциированного с *H. pylori*, долгое время наблюдается нормальная или чаще повышенная секреция СК (за счет гипергастринемии в ответ на защелачивание продуктами жизнедеятельности *H. pylori*). Вирулентные свойства хеликобактера (см. гл. 8) и кислотно-пептический фактор постепенно разрушают защитный слизистый барьер и апикальные мембраны покровного эпителия, что приводит к повреждению поверхностных слоев слизистой оболочки, вплоть до образования язвенных дефектов СОЖ и ДПК — язвенный вариант (фенотип) хеликобактерного поражения (Valle J., Kekki M., Sipponen P. et al., 1996; McColl K. E., el-Omar E. et al., 1997). В дальнейшем в желудке патологический процесс может распространиться на более глубокие слои слизистой оболочки. К воспалительным изменениям присоединяются дисрегенераторные и дегенеративные нарушения с развитием атрофии железистого аппарата. По мере прогрессирования заболевания наблюдается тенденция к вовлечению в процесс проксимальных

отделов желудка и нарастанию атрофии СОЖ. По данным М. Siurala и соавт., для трансформации поверхностного антрального гастрита в мультифокальный атрофический требуется около 19 лет. «Помогает» этому бесконтрольный, длительный прием ИПП без предшествующей эрадикации *H. pylori*.

У ряда больных, что генетически детерминировано и закреплено за определенными ареалами проживания человека (Юго-Восточная Азия, Южная Америка и определенные области Центральной, Восточной и Южной Европы), гастрит развивается по другому сценарию — гастритическому варианту (фенотипу) хеликобактерного поражения, при котором воспалительный процесс в желудке рано выходит за рамки антрального отдела, вовлекая тело желудка с развитием атрофии и метаплазии (мультифокальный гастрит) (You W.C., Zhang L., Gail M.H. et al., 1998). Безусловно, развитие того или иного варианта течения болезни зависит от многих факторов, в том числе от вирулентных свойств микроорганизма (см. гл. 8).

В формировании аутоиммунного фундального гастрита участвуют аутоиммунные механизмы, в которых не исключается наследственный фактор, и средовые агенты, включая и *H. pylori*.

Химический, в том числе рефлюкс, гастрит характеризуется очаговым поражением фундального отдела желудка вследствие цитотоксического действия на СОЖ содержимого ДПК кишки при дуоденогастральном рефлюксе. Данная форма гастрита нередко развивается в культе оперированного желудка при тонкокишечном рефлюксе. Близким к этому типу является гастрит, обусловленный медикаментозным поражением СОЖ.

Морфологические изменения, встречающиеся при всех типах гастрита, представляют собой стереотипные реакции слизистой оболочки в ответ на действие различных патогенных факторов. К основным изменениям, из которых складывается морфологическая картина ХГ, относятся воспалительная реакция, атрофия, нарушение дифференцировки, клеточного обновления, в том числе развитие метаплазии и дисплазии.

Одновременно изменения происходят и в собственной пластинке СОЖ, затрагивая микроциркуляторное русло, формируя нарушение микроциркуляторного гомеостаза, которое лежит в основе дегенеративно-деструктивных проявлений СОЖ (острые и хронические эрозии) (Маев И.В. и др., 1997; Алексеенко С.А., 1900; Циммерман Я.С., 2000; Чернин В.В., 2006; 2010).

7.3.2.1. Хронический гастрит, кишечная метаплазия и дисплазия слизистой оболочки желудка

В ежедневной практической работе мы часто сталкиваемся с отсутствием понимания врачами разных специальностей термина «кишечная метаплазия». Что удивляет в большей мере: многие специалисты, для которых знание значимости кишечной метаплазии в патологии желудка чрезвычайно важно (гастроэнтерологи, абдоминальные хирурги, онкологи и даже патологоанатомы и цитологи), не имеют представлений о разных типах кишечной метаплазии в желудке и соответственно последствиях ее существования. Все это порождает некачественные суждения, имеющие широчайший диапазон: от «кишечная метаплазия — она как гастрит, у всех; ничего страшного...»

до «развилась кишечная метаплазия — непременно будет рак». При этом в первую очередь страдают больные как ввиду отсутствия онконстороженности, так и ввиду применения больными с «облигатным» предраком желудка крайне извращенных форм профилактики рака (уринотерапия, экстракты и настойки потенциально опасных для жизни растений и т.д.), поскольку аллопатическая медицина на данном этапе чаще всего «разводит руками».

Поскольку проблема РЖ на сегодняшний день чрезвычайно актуальна, а результаты огромного количества опубликованных исследований нередко противоречивы, практическому врачу порой нелегко разобраться в этапах желудочного канцерогенеза, одну из ступеней которого и занимает кишечная метаплазия. Глубокое непонимание врачами практического звена понятий «атрофия» и «кишечная метаплазия», незнание отдаленных последствий этих состояний и результатов динамики морфологических изменений в слизистой желудка на фоне лечения инфекции *Helicobacter pylori* инициировало, в целом, написание нами данного раздела.

7.3.2.2. Понятие о нарушении клеточного обновления

Как известно, эпителий желудка относится к тканям, которым свойственно непрерывное клеточное обновление, — постоянство структуры эпителия обеспечивается только при координации фаз пролиферации, дифференцировки и апоптоза (рис. 7.6). При любых повреждениях слизистой оболочки активизируется пролиферация, ускоряется миграция клеток, что ведет к восстановлению структуры и возвращению клеточного обновления в исходное состояние. При хроническом гастрите процесс клеточного обновления в слизистой желудка нарушается (дисрегенерация), что ведет к ускоренному перемещению клеток из генеративной зоны без полноценной дифференциации в зоны расположения зрелых специализированных эпителиоцитов. Результатом этого процесса является неспособность желудочных желез к полноценной функции (Аруин Л.И. и др., 1998).

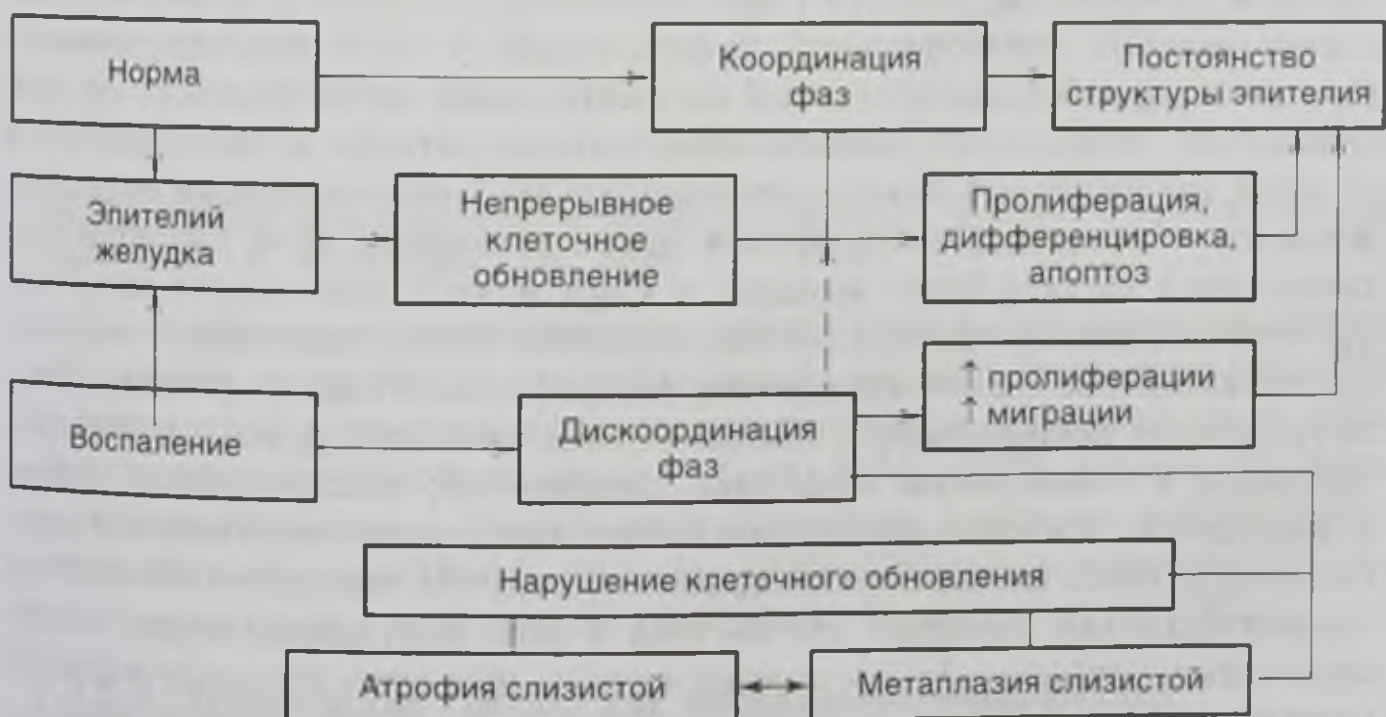


Рис. 7.6. Нарушения клеточного обновления (Маев И.В., Зайратьянц О.В., Кучерявый Ю.А., 2006)

К нарушениям клеточного обновления относят кишечную метаплазию и атрофию СОЖ. В настоящее время принято считать, что атрофия — это необратимая утрата желез желудка с замещением метаплазированным эпителием или фиброзной тканью (Wright N.A., 2000). Однако в последние годы в научных кругах развернулась широкая дискуссия, поскольку многие ученые стали подвергать сомнению факт необратимости атрофии.

Под КМ в слизистой оболочке желудка принято понимать замещение желудочного эпителия кишечным (Аруин Л.И. и др., 1998; Мозговой С.И., Яковлева Э.В. и др., 2008). Исходя из вышесказанного, становится понятна взаимосвязь атрофии и КМ в слизистой оболочке желудка, особенности и отдельные аспекты которых мы рассмотрим ниже. При этом важно отметить, что кишечную метаплазию и атрофию эпителия желудка можно рассматривать в качестве стадий эволюции ХГ, поэтому представляется важным установление связи с наиболее частым возбудителем гастрита — *H. pylori*.

7.3.2.3. Хронический гастрит и *Helicobacter pylori*

Несмотря на многообразие клинических форм хеликобактериоза, во всех случаях имеет место общий механизм — воспаление СОЖ, развивающееся вслед за адгезией микроорганизма на желудочном эпителии. Морфологически такое воспаление характеризуется инфильтрацией собственной пластинки слизистой нейтрофильными лейкоцитами, лимфоцитами, макрофагами, плазматическими клетками, формированием лимфоидных фолликулов и повреждением эпителия различной степени выраженности. Нейтрофильная инфильтрация эпителия и собственной пластинки слизистой оболочки индуцируется посредством реализации двух различных механизмов — непосредственно *H. pylori* (за счет выделения растворимого белка, активирующего нейтрофилы) и опосредованно, через экспрессию эпителиоцитами IL-8 с последующим запуском всего провоспалительного каскада. Белок, активирующий нейтрофилы, имеется у всех известных штаммов *H. pylori*, что объясняет наличие нейтрофильной инфильтрации у 100% инфицированных. При этом вариабельность степени воспалительной инфильтрации, по всей видимости, обусловлена различиями в степени адгезии и обсемененности *H. pylori*, где на первый план может выходить IL-8-обусловленный механизм. Феномен хемотаксиса нейтрофилов после активации IL-8 цитокинового сигнального каскада более выражен у CagA и VacA-позитивных штаммов, при этом выраженность воспалительной инфильтрации коррелирует со степенью обсеменения. Одним из эффектов нейтрофильной инфильтрации является увеличение проницаемости эпителия для антигенов *H. pylori*, вызывающих миграцию в собственную пластинку лимфоцитов, плазматических клеток и макрофагов. Важной особенностью является отсутствие эрадикации *H. pylori* под воздействием антихеликобактерных антител, что, возможно, объясняется «недоступностью» бактерии для антител в слое желудочной слизи, невозможностью выделения IgG в просвет желудка при относительном дефиците секреторных IgA, а также «антигенной мимикрией» *H. pylori*. Таким образом, неэффективный гуморальный иммунный ответ на *H. pylori* и его антигены вместо элиминации возбудителя становится одним из факторов патогенеза,

формируя различные клинические формы хеликобактериоза. В результате прогрессирования воспаления закономерно возникают повреждения эпителия посредством индукции апоптоза или развития некрозов слизистой оболочки, опосредованных активными формами кислорода и оксидом азота нейтрофилов. При этом следует отметить, что для хеликобактерного гастрита апоптоз является более характерной формой гибели клеток, чем некроз.

Хронический хеликобактерный гастрит развивается более чем у 70% инфицированных *H. pylori* уже в детском и подростковом возрасте; у взрослых инфицирование наступает значительно реже — около 2% в год (Исаков В.А., Домарадский И.В., 2003). Подтверждение трех постулатов Р. Коха, а также несомненная эффективность антихеликобактерной терапии у больных ХГ свидетельствует об этиологической роли *H. pylori* в развитии большинства форм этого заболевания.

H. pylori вызывает индукцию апоптоза клеток желудочного эпителия, что приводит в последующем к компенсаторному усилению пролиферативной активности в герминативных зонах слизистой оболочки (Xia H.H., Talley N.J., 2001). При этом пролиферация стимулируется главным образом CagA-позитивными штаммами, а ее темпы коррелируют с выраженностью воспаления (Peek R.M. Jr., Moss S.F. et al., 1997). Это и объясняет высокую частоту нарушений клеточного обновления — атрофии и кишечной метаплазии при хеликобактерном гастрите (рис. 7.7). По данным Л.И. Аруина и соавт. (1998), ассоциация кишечной метаплазии и *H. pylori* выявляется с частотой до 50%, атрофии и *H. pylori* — более 80%, атрофии и кишечной метаплазии — до 100% случаев.



Рис. 7.7. Взаимосвязь кишечной метаплазии, атрофии и *Helicobacter pylori* (Маев И.В., Зайратьянц О.В., Кучерявый Ю.А., 2006)

Таким образом, в последние годы принято считать, что кишечная метаплазия — один из признаков хеликобактерного гастрита. Этот тезис базируется на ряде фактов — при хеликобактерном гастрите регистрируется высокая частота выявления кишечной метаплазии (Genta R.M., 2000), установлена корреляционная взаимосвязь степени хеликобактерного гастрита с выраженностью кишечной метаплазии (Eidt S., Stolte M., 1994), обратимость кишечной метаплазии возможна после успешной ЭТ (Kokkola A., Sipponen P. et al., 2002).

7.3.2.4. Хронический гастрит как предраковое заболевание

При многих заболеваниях, характеризующихся хроническим воспалением (язвенный колит, БК, хронический вирусный гепатит, хронический пан-

креатит и т.д.), существует высокий риск развития злокачественных новообразований. Наиболее вероятной причиной является клеточная пролиферация и/или повреждение генома, вызванное воспалением (Preston-Martin S., Pike M.C. et al., 1990). Как показал ряд исследований, проведенных в последние годы, такая взаимосвязь существует и в отношении РЖ, развивающегося на фоне персистирующего ХГ. Начиная с первого описания инфекции *H. pylori* в слизистой желудка австралийскими учеными Р. Уорреном и Б. Маршаллом (1983), значение данного открытия прогрессивно увеличивалось; в настоящее время инфекция *H. pylori* признана в качестве главного этиопатогенетического фактора развития не только ХГ и ЯБ, но и РЖ.

Данное утверждение, основанное на четких научных доказательствах, впервые было опубликовано в отчете согласительной конференции Маастрихт III. Впоследствии оно вошло в ряд международных рекомендаций, включая рекомендации S3 (Malfertheiner P., Megraud F. et al., 2007; Asaka M., Kato M. et al., 2010; Fischbach W., Malfertheiner P. et al., 2009; Fock K.M., Talley N. et al., 2008).

Поскольку в здоровой слизистой оболочке желудка рак практически не возникает (Пасечников В.Д., Чуков С.З., 2002), в последние годы сформировалось представление о предраковой патологии желудка (Баранская Е.К., Ивашкин В.Т., 2002), в спектре которой *H. pylori*-ассоциированный ХГ занимает центральное место (табл. 7.2). Действительно, существуют данные, что персистенция инфекции *H. pylori* увеличивает риск развития РЖ в 4–9 раз, особенно в случаях раннего инфицирования в детском возрасте (Camargo M.C., Yezpe M.C. et al., 2004; Correa P., Fontham E.T. H. et al., 2000; Forman D., Newell D.G. et al., 1991; Kokkola A., Sipponen P. et al., 2002). В целом до 80% аденокарцином желудка связаны с *H. pylori*-ассоциированным хроническим атрофическим пангастритом (Баранская Е.К., Ивашкин В.Т., 2002). В 1994 г. Международное агентство по изучению рака классифицировало *H. pylori* в качестве канцерогена I класса у человека, что свидетельствует о наличии достаточно надежных доказательств (Testino G., 2004).

Таблица 7.2. Предраковые изменения и заболевания желудка, риск малигнизации (по Е.К. Баранской, В.Т. Ивашкину, 2002 с изм.)

Предраковые состояния и заболевания желудка	Риск	Величина риска, %
Дисплазия СОЖ. Синдром Гарднера (семейный аденоматозный полипоз). Аденоматозные полипы желудка. Пищевод Барретта	Абсолютный	70–90
Синдром Линча II (наследственный неполипозный колоректальный рак). Хронический <i>H. pylori</i> — ассоциированный АГ с КМ	Безусловный	20–70
Резецированный желудок (по Бильрот II) Аутоиммунный АГ	Определенный	10–20
Синдром Пейтца–Егерса. Болезнь Менетрие	Вероятный	5–10
Гиперпластические полипы. Доброкачественные язвы желудка	Возможный	Менее 5

При этом следует отметить, что ранее считалось — вышеуказанные факты справедливы лишь в отношении некардиального РЖ, однако в последнее время

этот тезис все чаще опровергается, впрочем, взаимоотношения инфекции *H. pylori* и кардиального РЖ остаются недостаточно изученными. Патогенез диффузного РЖ, по всей видимости, также не связан с инфицированием *H. pylori*, поскольку недавно была расшифрована генетическая основа этого заболевания (мутация гена E-кадегерина — *CDH1* хромосомы 16q22.1) (Склянская О.А., Лапина Т.Л., 2004). Поэтому классификация РЖ Р. Lauren (1965 г.), включающая 3 различных варианта опухоли — карциному кишечного типа (дистальный рак), диффузного типа и неклассифицируемый рак, не потеряла своего значения и в настоящее время. В первую очередь это обусловлено развитием подавляющего большинства случаев рака кишечного типа именно у *H. pylori*-позитивных больных.

Необходимо отметить, что взаимосвязь ХГ и РЖ была доказана рядом научных исследований как за рубежом, так и в России в 50–70 гг. прошлого века, т.е. до открытия *H. pylori*. Еще в те годы было отмечено, что необходимыми условиями для возникновения рака являются наличие нарушений клеточного обновления в слизистой оболочке желудка — атрофии и кишечной метаплазии, создающих условия для дисплазии эпителия — практически облигатного предракового изменения. Таким образом, *H. pylori*, ХГ, атрофия, кишечная метаплазия, дисплазия и РЖ — звенья одной цепи, в которой иницирующую роль играет микроорганизм, в ответ на инвазию у человека развивается хронический воспалительный процесс в слизистой оболочке желудка, сопровождающийся дисрегенераторными изменениями эпителия, создающими, в свою очередь, фон для развития РЖ кишечного типа.

Данный каскад патологических явлений в качестве модели развития РЖ предложил в 1988 г. Р. Correa (1988), однако в тот период времени в этой модели не нашлось места для *H. pylori*. Только двумя годами позже автор расширил предложенный ранее каскад развития РЖ кишечного типа, введя *H. pylori* в качестве этиологической причины гастрита (Correa P., Haenszel W. et al., 1990; Correa P., 1996) и соответственно РЖ. Данная последовательность патологических явлений в последние годы стала широко известна и получила название парадигмы желудочного канцерогенеза (рис. 7.8).

Необходимо отметить, что молекулярные изменения, возникающие при инфекции *H. pylori*, способные привести к развитию РЖ, не установлены. Действительно, исследований, достоверно показывающих синтез или секрецию *H. pylori* мутагенных или канцерогенных субстанций, нет. Имеются отдельные экспериментальные исследования, показывающие способность *H. pylori* стимулировать *in vitro* рост культуры опухолевых клеток (Bode G., Vergani G., 1993), впрочем, не имеющих к раку желудка никакого отношения. Поэтому современные представления состоят в том, что *H. pylori* скорее действует в качестве промотора, чем инициатора желудочного канцерогенеза. При инфицировании *H. pylori* возникают воспалительная реакция в слизистой оболочке желудка, продукция нейтрофильными лейкоцитами реактивных кислородных метаболитов, высвобождение цитокинов клетками воспалительного инфильтрата, что приводит к повреждению ДНК и стимуляции рецепторов, вызывающих пролиферацию клеток.

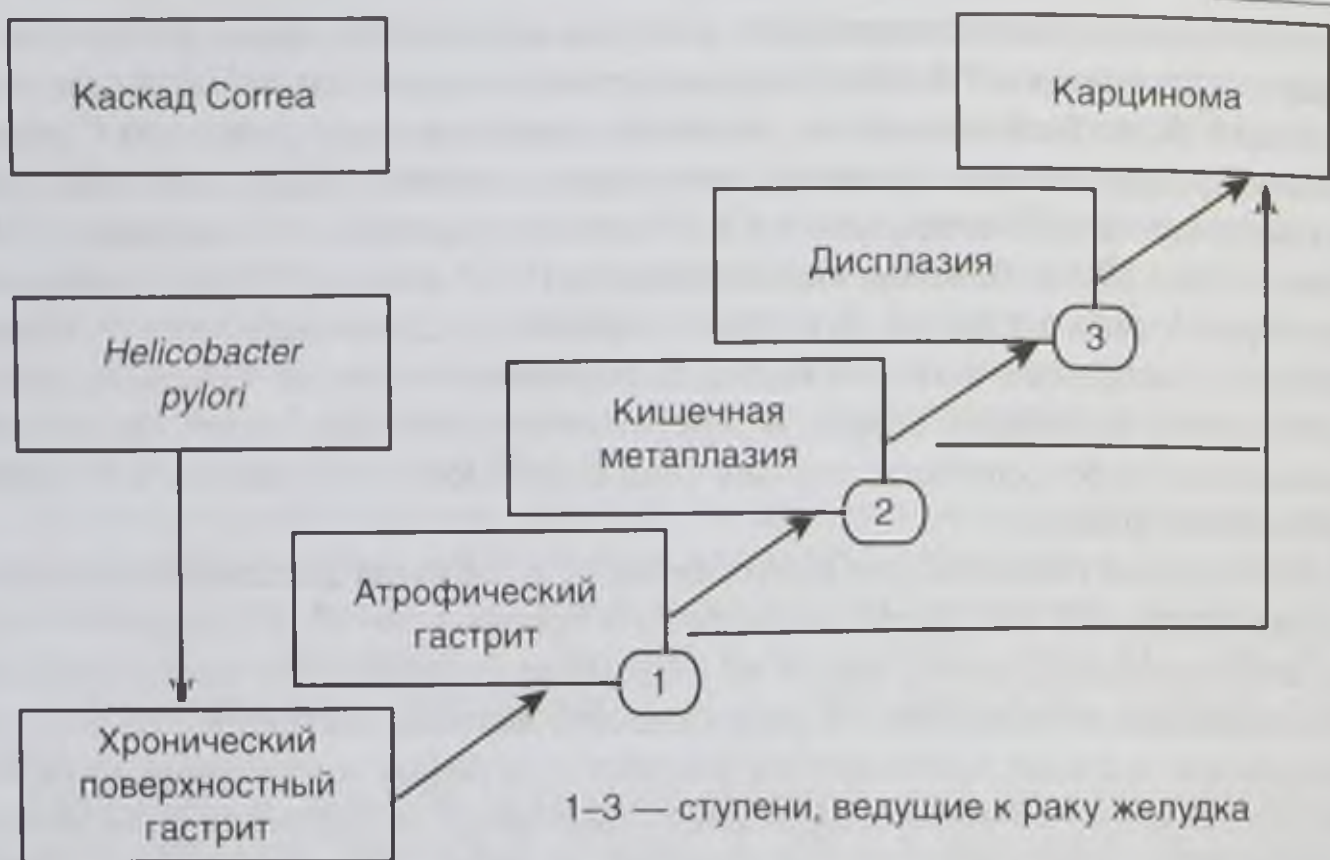


Рис. 7.8. Каскад желудочного канцерогенеза (по Correa P., 1988, 1990)

Развитие дистального РЖ по времени может занять несколько десятилетий, в течение которых у большинства пациентов последовательно сменяют друг друга указанные нами стадии желудочного канцерогенеза, включающие заражение *H. pylori*, развитие хронического активного гастрита, возникновение атрофии слизистой и кишечной метаплазии, дисплазии эпителия с последующей трансформацией в рак (Correa P., 1988; Israel D.A., Peck R.M., 2001; Rozen P., 2004). Действительно, риск развития РЖ значительно повышается при сочетании предраковых состояний с предраковыми изменениями СОЖ — в 26 и 132 раза при умеренной и тяжелой дисплазии желудочного эпителия соответственно (Пасечников В.Д., Чуков С.З., 2002).

Однако приведенные выше факты не отвечают на ряд важнейших вопросов — почему *H. pylori* вызывает и другие заболевания (язвенную болезнь ДПК, MALT-лимфому) (Alsolaiman M.M., Bakis G. et al., 2003; Annibale B., Di Giulio E., 2002; Asaka M., Kato M. et al., 1995; Caruso M.L., Fucci L., 1990; Dixon M.F., Genta R.M. et al., 1996; Ozasa K., Kurata J.H. et al., 1999; Uemura N., 2004), крайне редко сочетающиеся с РЖ, почему только у небольшого числа больных (1–2%) с *H. pylori*-ассоциированным гастритом развивается дистальный РЖ (Аруин Л.И., 2004), а также почему кишечная метаплазия (дифференцированный эпителий, неспособный к делению) является фоном для развития РЖ.

Динамическое наблюдение за больными, инфицированными *H. pylori*, позволило выделить две формы ХГ — хронический неатрофический и хронический АГ, являющиеся, по сути, последовательными этапами развития хронического хеликобактерного гастрита. С другой стороны, большинством специалистов, занимающихся вопросами хеликобактериоза, выделяются два фенотипа хеликобактерного гастрита — классический антральный и фундаль-

ный (мультифокальный). Именно топографические особенности гастрита, а не выраженность воспаления определяют клинические последствия инфекции *H. pylori* (Аруин Л.И., 2004). Действительно, у 1% больных антральным ХГ ежегодно возникают дуоденальные язвы, но у них не развивается РЖ: при фундальном и мультифокальном гастритах у 1% больных ежегодно развивается РЖ и практически не встречаются дуоденальные язвы («язвенный» и «раковый» фенотипы ХГ по P. Sipponen) (De Vries A.C., Van Grieken N.C. et al., 2008). Возможное объяснение этому кроется в том, что фенотип *H. pylori*-ассоциированного гастрита определяет уровень секреции СК. Если уровень ее секреции низкий (АГ и гастрит с преимущественным поражением тела желудка), *H. pylori* может колонизировать любой отдел желудка; при сохранной (повышенной) кислотности единственным местом, где может выжить микроорганизм, является антральный отдел, для которого характерны более высокие значения pH. В этом случае ведущую роль в развитии конкретного фенотипа будет играть возраст, в котором произошло заражение, поскольку для детей более характерно состояние гипоацидности, а для взрослых — нормацидности (Аруин Л.И., 2004).

С другой стороны, антральный *H. pylori*-ассоциированный гастрит не располагает к развитию кишечной метаплазии, а соответственно — дисплазии и раку желудка. Поверхностный гастрит с фундальной или мультифокальной локализацией приводит к потере желудочных желез с замещением их фиброзной тканью или (что более типично) метаплазированным эпителием. Таким образом, именно этот вариант гастрита создает фон для карциномы кишечного типа (Склянская О.А., Лапина Т.Л., 2004).

В соответствии с изложенным ранее, неопластическая трансформация представляет собой многоступенчатый процесс, ассоциированный с прогрессирующим накоплением повреждений в генах-репарантах ДНК, супрессорах опухолей, онкогенах, факторах роста, рецепторах клеточной поверхности, молекулах клеточной адгезии. Генетическая нестабильность, инактивация генов-онкосупрессоров, гиперэкспрессия теломеразы являются событиями раннего канцерогенеза, в то время как активация онкогенов, экспрессия факторов роста, цитокинов и ангиогенных факторов обеспечивают поздние этапы опухолевой прогрессии и инвазии (Пасечников В.Д., Чуков С.З., 2002). Необходимо отметить, что именно Cag-A-позитивные штаммы *H. pylori* инициируют более высокий уровень пролиферации эпителиоцитов. При этом уровень апоптоза не соответствует ускоренной пролиферативной активности эпителия, возникает дисбаланс между гибелью клеток и их размножением, что увеличивает возможность «выживания» мутаций, имеющих канцерогенный потенциал. Отчасти это объясняется более активной экспрессией IL-8 Cag-A-позитивными штаммами *H. pylori*, а следовательно, и более выраженным воспалением (Склянская О.А., Лапина Т.Л., 2004) (рис. 7.9).

Настало время сказать несколько слов об особенностях макроорганизма, определяющих риск развития РЖ, в частности о полиморфизме генов цитокинов. Как мы отмечали ранее, экспрессия эпителиальными клетками IL-8 запускает цитокиновый провоспалительный каскад. Мобилизованные моноциты и нейтрофилы экспрессируют, в свою очередь, IL-1 β , являющийся одним

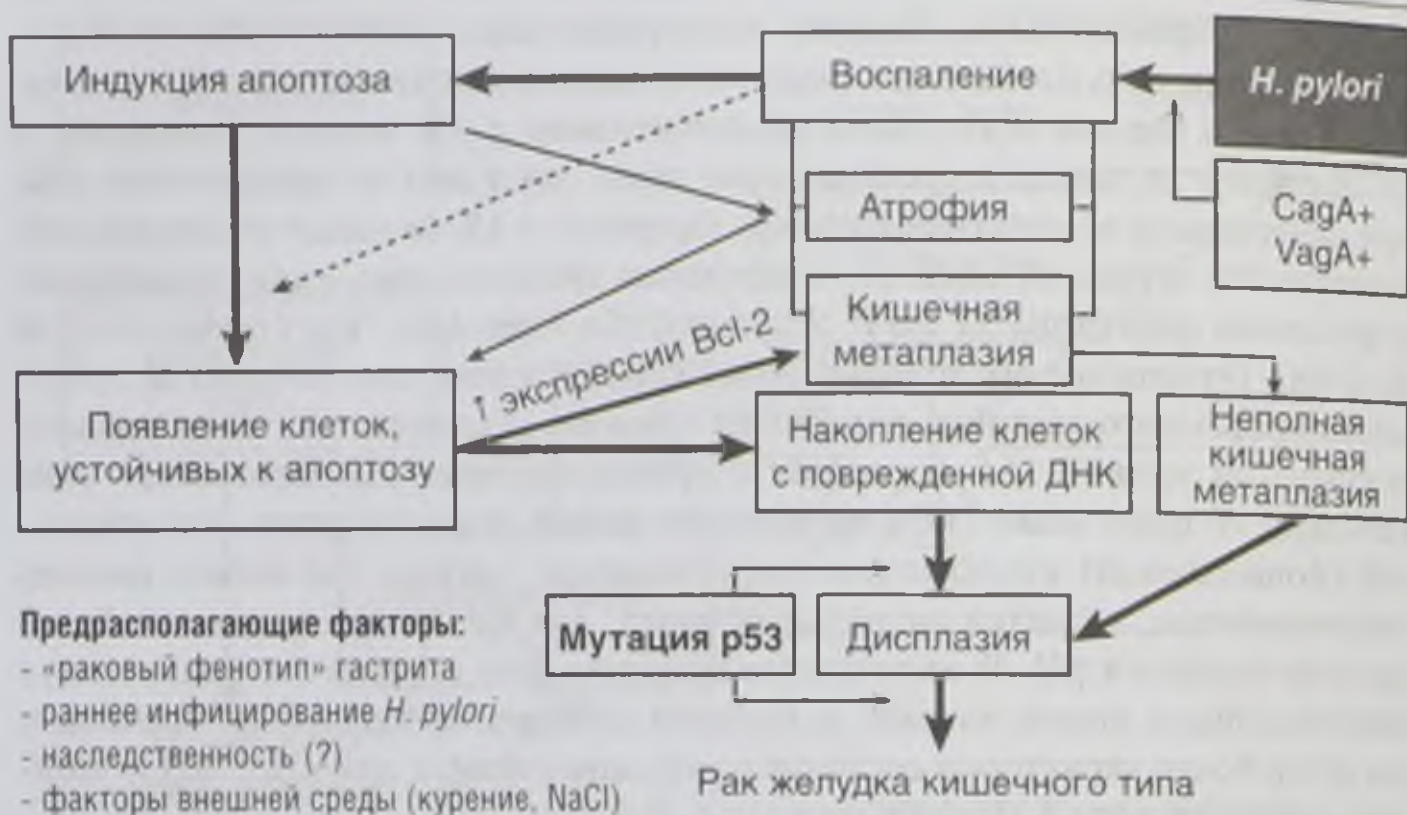


Рис. 7.9. Патогенез дистального рака желудка. Иницирующая роль *H. pylori*, взаимосвязь с генетическими изменениями и нарушениями клеточного обновления (Маев И.В., Зайратьянц О.В., Кучерявый Ю.А., 2006)

из мощнейших ингибиторов кислотообразования в желудке. Таким образом, IL-1 β потенцирует воспалительные изменения в слизистой оболочке желудка и вызывает достаточно выраженную гипохлоргидрию, облегчающую колонизацию *H. pylori* в желудке. После открытия полиморфизма генов цитокинов стало ясно, что чем более будут выражены провоспалительные и антисекреторные свойства IL-1 β , тем больше вероятность развития фундального гастрита, атрофии, кишечной метаплазии и дистального РЖ. В обратной степени это относится и к полиморфизму антагониста IL-1 β , однако без участия *H. pylori* и в том, и в другом случае полиморфизм генов цитокинов в плане развития РЖ не имеет никакого значения.

В последнее время стало известно, что при развитии РЖ могут играть роль и другие генетические факторы, определяющие выраженность воспалительной реакции (HLA, полиморфизм гена фактора некроза опухоли α , IL-1 β , IL-8 и IL-10, интерферон γ) (Azuma T., Ito S. et al., 1998; Machado J.C. et al., 2003; Wu M.S., Wu S.Y. et al., 2003; Hou L., El-Omar E.M. et al., 2007; El-Omar E.M., Rabkin C.S. et al., 2003; Amieva M.R., El-Omar E.M., 2008), а также факторы внешней среды — N-нитрозосоединения, избыточное употребление соли, дефицит в рационе свежих фруктов и овощей, курение, алкоголь (ацетальдегид) (Jakszyn P., Bingham S. et al., 2006; Tsugane S., Sasazuki S. et al., 2004; Freedman N.D., Abnet C.C. et al., 2007; Bertuccio P., Praud D. et al., 2009; Takachi R., Inoue M. et al., 2010; Pham T.M., Fujino Y. et al., 2010).

7.3.2.5. Типы кишечной метаплазии и дисплазии, риск развития рака желудка, диагностика и лечение

Как стало ясно из вышеизложенного, интерес к кишечной метаплазии в первую очередь обусловлен ее связью с РЖ кишечного типа. Однако широ-

ко известным является существование разных типов и подтипов (вариантов) кишечной метаплазии в слизистой желудка, и только в отношении толстокишечного варианта неполной кишечной метаплазии имеется взаимосвязь с РЖ.

Как видно из рис. 7.10, метаплазия с наличием клеточных элементов тонкой или толстой кишки расценивается соответственно как тонко- и толстокишечная. Раньше тонкокишечную метаплазию отождествляли с полной метаплазией (метаплазия эпителия с наличием всех клеток, свойственных тонкой кишке), а толстокишечную — с неполной. В последние годы появились обоснованные, на наш взгляд, суждения о том, что тождество понятий «тонкокишечная — полная» и «толстокишечная — неполная» не является состоятельным (Мозговой С.И., Яковлева Э.В. и др., 2004). Это объясняется тем, что даже при полной метаплазии не обнаруживается весь спектр клеток, характерных для тонкой кишки, а также нередкой встречаемостью смешанного типа кишечной метаплазии (Niwa T., Ikehara Y. et al., 2005) (см. рис. 7.10).

С позиций современного понимания процесса метаплазии как адаптивной перестройки на иной, более приспособленный к изменившимся условиям окружения клеточный фенотип, полную метаплазию можно рассматривать как начальный этап такой перестройки, а неполную — как нарушение процессов дифференцировки в данной клеточной линии. Таким образом, понятия «полная» и «неполная метаплазия» характеризуют полноту воспроизведения кишечного фенотипа клеток, а термины «тонко-» и «толстокишечная» отражают специализацию (Мозговой С.И., Яковлева Э.В. и др., 2004).

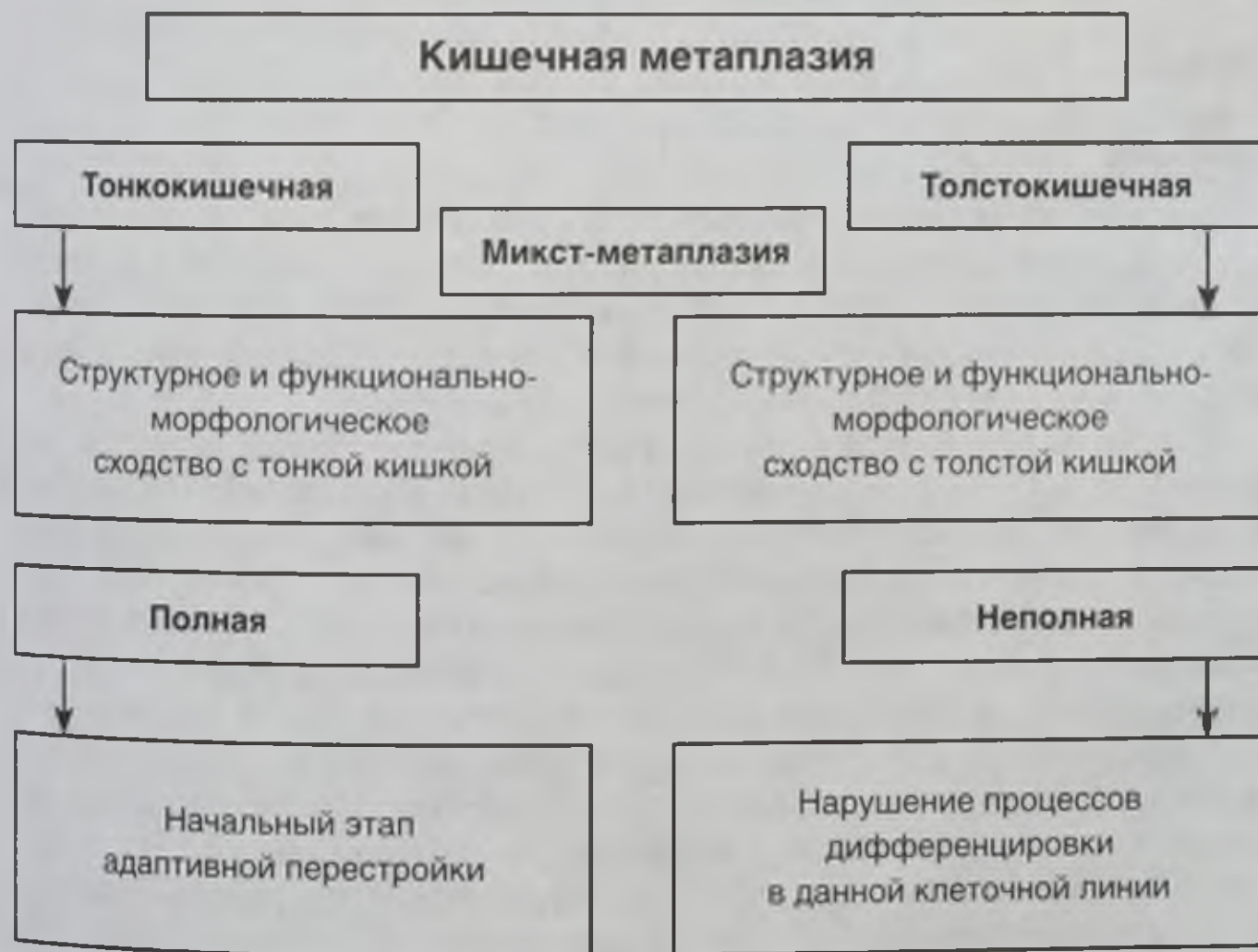


Рис. 7.10. Типы кишечной метаплазии (Масв И.В., Зайратьянц О.В., Кучерявый Ю.А., 2006)

Главным диагностическим признаком кишечной метаплазии является наличие бокаловидных клеток, встречающихся при всех подтипах кишечной метаплазии, в то время как тип муцинов диагностического значения не имеет (табл. 7.3). Для выявления подтипов кишечной метаплазии имеет значение присутствие цилиндрических клеток с различными вариантами образования муцинов. При полной кишечной метаплазии муцины не выявляются, типичным же является наличие выраженной щеточной каймы. Таким образом, наиболее часто используемым практическим подходом к классификации является разделение кишечной метаплазии по характеру гистохимической детекции муцинов в цилиндрических клетках на 3 следующие группы.

- Полная (цилиндрические клетки муцинов не содержат, выявляются щеточная каемка и клетки Панета).
- Неполная (цилиндрические клетки содержат кислые сиаломуцины).
- Неполная толстокишечная (цилиндрические клетки содержат сульфомуцины).

Таблица 7.3. Основные различия между подтипами кишечной метаплазии

Признаки	Полный тип (I)		Неполный тип (II, III)	
	Тонкокишечная (IA)	Толстокишечная (IB)	Тонкокишечная (IIB)	Толстокишечная (III)
Бокаловидные клетки	+	+	+	+
Тип муцинов	Сиаломуцины	Сульфомуцин	Сиаломуцины	Оба типа
Цилиндрические клетки	—	—	+	+
Тип муцинов	—	—	Сиаломуцины	Сульфомуцин
Адсорбирующие клетки	+	+	—	—
Каемчатые клетки	+	—	—	—
Клетки Панета	+	—	—	—

При неполной метаплазии выявляется полиморфизм ядер, увеличение ядерно-цитоплазматических соотношений; поверхностные отделы желез практически не отличаются от глубоких, что говорит о нарушении созревания и аберрантной дифференциации. Все эти картины показывают сходство неполной кишечной метаплазии с дисплазией.

Полная кишечная метаплазия не имеет морфологических сходств с дисплазией; отчасти поэтому данный тип метаплазии к предраковым изменениям не относят. Кроме того, тонкокишечный эпителий, образующий участки метаплазии, вообще мало склонен к малигнизации. Так, широко известным фактом является большая редкость рака тонкой кишки. О предраковом характере неполной кишечной метаплазии свидетельствует наличие в ней лактоферрина, который играет важную роль в обмене железа. Как известно, железо необходимо для синтеза ДНК и соответственно в повышенном количестве требуется для репликации опухолевых клеток. Регуляция пролиферации и апоптоза в эпителиоцитах при неполной кишечной метаплазии сильно нарушена, в части из них выявляется мутация гена *p53*, что позволяет данным клеткам подвергнуться дальнейшему перерождению под влиянием различных мутагенов, вплоть до злокачественного, поскольку они защищены от апоптоза. Все эти явления не отмечаются при полной метаплазии, что позволяет

Лосек® МАПС® - это

» **ОРИГИНАЛЬНЫЙ** омепразол²

» Омепразол с самой **ВЫСОКОЙ БИОДОСТУПНОСТЬЮ**^{1,3}

» Омепразол в высокотехнологичной форме таблетки **МАПС**²

Удобно – потому что МАПС

» Просто 1 раз в день¹

» Независимо от приема пищи¹

» Растворяется в воде¹



Лосек® МАПС®

«ГЛАВА СЕМЕЙСТВА» ОМЕПРАЗОЛОВ²

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

Регистрационный номер: П N013848/01. Торговое название: Лосек® МАПС® (Losec MUPS®). Международное непатентованное название: омепразол (omeprazole). Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Лосек® МАПС® предназначен для лечения следующих заболеваний: язва двенадцатиперстной кишки и желудка, НПВП ассоциированные язвы и эрозии желудка и двенадцатиперстной кишки, эрадикация *Helicobacter pylori* при язвенной болезни, рефлюкс эзофагит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, диспепсия, связанная с повышенной кислотностью, синдром Золлингера-Эллисона. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Известная гиперчувствительность к омепразолу, замещенным бензимидазолам или другим ингредиентам, входящим в состав препарата. Дефицит сахаразы/изомальтазы, непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. **С осторожностью.** При наличии таких симптомов, как значительная спонтанная потеря в весе, частая рвота, диарея, рвота с кровью или мелена, а также при наличии язвы желудка (или подозрении на язву желудка) следует исключить наличие злокачественного новообразования. Поскольку лечение может привести к маскировке симптомов и, таким образом, задержать постановку диагноза. **ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ.** Ниже приведены побочные эффекты, связанные с приемом таблеток дозировки омепразола, которые были отмечены в ходе клинических исследований, а также при постмаркетинговом применении. Часто (>1/100, <1/10): головная боль, боль в животе, диарея, метеоризм, тошнота/рвота, запор. Нечасто (>1/1000, <1/100): дерматит, зуд, сыпь, крапивница, сонливость, бессонница, головокружение, парестезия, нарушение зрения, повышение активности «печеночных» ферментов. Редко (>1/10000, <1/1000): реакция гиперчувствительности (например, лихорадка, ангионевротический отек, анафилактическая реакция/анафилактический шок), бронхоспазм, гепатит (с желтухой или без), печеночная недостаточность, энцефалопатия у пациентов с заболеваниями печени, артралгия, миалгия, мышечная слабость, лейкопения, тромбоцитопения, агранулоцитоз, панцитопения, депрессия, гипонатриемия, возбуждение, агрессия, зашатавшийся, гаптоциноз, нарушение вкуса, нечеткость зрения, сухость во рту, стоматит, кандидоз желудочно-кишечного тракта, алоpecia, фотосенсибилизация, мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, интерстициальный нефрит, гинекомастия, потливость, периферические отеки, микрокальциевый колит. Очень редко (<1/10000): гипомagneмизм, гипокальциемия вследствие тяжелой гипомagneмизм, гипокальциемия вследствие гипомagneмизм. Сообщалось о случаях образования железистых кист в желудке у пациентов, принимающих препараты, понижающие секрецию желез желудка, в течение длительного промежутка времени. Кисты доброкачественные и проходят самостоятельно на фоне продолжения терапии. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА.** По рецепту. Дата утверждения – 24.02.2014.

ООО «АстраЗенека Фармасыютикалз», Россия 125284 Москва, ул. Беговая д. 3, стр. 1.
Тел: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98.


1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Лосек® МАПС® таблетки покрытые пленочной оболочкой 10 мг, 20 мг. Регистрационное удостоверение П N013848/01 (Изменения №3) от 24.02.2014.

2. Maastricht, Андреев Д.Н., Гончаренко А.Ю., Дичева Д.Т. Ингибиторы протонной помпы как основа лечения кислотозависимых заболеваний // Справочник поликлинического врача. 2013. № 7-8. С. 12-14.

3. Биодоступность ЛОСЕК МАПС - 60%, биодоступность дженериков омепразола (Омез и Ультоп) - 30-40%. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Омез (капсулы, кишечнорастворимые 10 мг, 40 мг) Регистрационное удостоверение ЛП 000328-220211// gfs.rosminzdrav.ru [Электронный ресурс] 22 декабря 2014 URL: gfs.rosminzdrav.ru Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ультоп (капсулы кишечнорастворимые 10 мг, 40 мг). Регистрационное удостоверение ЛС 000694// gfs.rosminzdrav.ru [Электронный ресурс] 22 декабря 2014 URL: http://gfs.rosminzdrav.ru/

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников

Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению

 Сделано в Швеции

AstraZeneca 

утверждать — полная кишечная метаплазия не может быть предраком биологически.

Следует отметить, что выявление неполной кишечной метаплазии показало высокую специфичность (98%) этого признака для РЖ, однако чувствительность оказывается достаточно низкой — всего 38% (Salva S., Filipe M., 1986), это свидетельствует об ограниченном значении выявления неполной кишечной метаплазии как показателя прогноза развития РЖ кишечного типа. Высказывается мнение, что маркером повышенного риска желудка является не столько тип кишечной метаплазии, сколько площадь замещения желудочного эпителия в желудке (Stemmermann G.N., 1994). Доказательная база для подобных высказываний опирается на возможность абсорбции и депонирования очагами полной кишечной метаплазии ряда потенциальных канцерогенов в желудке. Поэтому важнейшими факторами, определяющими риск развития желудка у больных с наличием кишечной метаплазии, являются неполный ее тип и большая площадь замещения желудочного эпителия.

Поскольку мы ранее отметили определенную взаимосвязь *H. pylori*, ХГ, атрофии с КМ, можно предположить, что эрадикация возбудителя должна привести к редукции гастрита и предотвращать развитие РЖ. Эрадикация *H. pylori* способна препятствовать развитию РЖ (Malfertheiner P., Sipponen P. et al., 2005). Происходит ли при этом обратное развитие дисрегенераторных изменений, остается предметом исследований и оживленных дискуссий. Так, было показано, что эрадикация *H. pylori* может предотвратить прогрессирование предраковых состояний у человека (Correa P., Fontham E.T. et al., 2000). Вместе с тем, по-видимому, в гистологическом каскаде, ответственном за переход ХГ в аденокарциному, имеется так называемая точка невозврата. После нее вероятность того, что эрадикация предотвратит РЖ, очень мала.

Не прибавляет определенности и ситуация с явлениями воспаления на фоне эрадикации. Так, при успешной эрадикации *H. pylori* через несколько недель в слизистой оболочке желудка уменьшается нейтрофильная инфильтрация эпителия, а через 1–3 года — мононуклеарная (Hojo M., Miwa H., Ohkusa T. et al., 2002), но это происходит далеко не у всех. Так, полная редукция воспалительных изменений через год наблюдается только у 13,2% пролеченных. Частичный регресс воспалительных изменений — у 58,6% больных, а сохранение выраженности воспалительных изменений отмечено у 28,2% пациентов (Ливзан М.А. и др., 2011). При этом в теле желудка эти процессы протекают значительно быстрее, чем в антральном отделе, что связывают с персистенцией воспалительного инфильтрата в собственной пластинке слизистой и продолжающейся экспрессией цитокинов (Потрохова Е.А., Кононов А.В., 2004).

Имеются данные, что эрадикация *H. pylori* не только способна предотвращать развитие и прогрессирование атрофии эпителия (Sakaki N., Kozawa H. et al., 2002), но и при успешной эрадикации возможно обратное развитие атрофии слизистой желудка, однако уменьшение степени атрофии отмечается не у всех пациентов, и только через несколько лет после эрадикации (Fichman S., Niv Y., 2004; Hojo M., Miwa H. et al., 2002; Ito M., Haruma K. et al., 2002; Kokkola A., Sipponen P. et al., 2002). Да и эффект эрадикации в теле и в антральном отделе

желудка неодинаков. Метаанализ 12 исследований с участием 2658 пациентов показал, что эрадикация *H. pylori* при атрофии достоверно улучшает состояние тела желудка, но не антрального отдела, и не влияет на кишечную метаплазию (Wang J., Xu L. et al., 2011). По-видимому, после развития кишечной метаплазии эрадикация, хотя и замедляет ее прогрессирование, не может полностью предупредить развитие РЖ (Leung W.K., Lin S.R. et al., 2004; Wong B.C., Lam S.K., Wong W.M. et al., 2004). Вместе с тем есть работы, где показано обратное развитие кишечной метаплазии у *H. pylori*-позитивных больных после эрадикации инфекции (Hojo M., Miwa H., 2002; Kim N., Lim S.H. et al., 2000), в том числе и рандомизированных (Correa P., Fontham E.T. H., 2000; Satoh K., 2000). При этом существенная роль отводится как собственно антихеликобактерной терапии, так и длительному лечению антиоксидантными витаминно-минеральными комплексами (Walker M.M., 2003). Впрочем, большинство исследователей сомневаются в обратимости кишечной метаплазии. В крупном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, включавшем 587 инфицированных *H. pylori* пациентов, было показано, что отсутствие эрадикации инфекции, особенно у мужчин старше 45 лет и лиц, злоупотребляющих алкоголем, является условием для прогрессирования кишечной метаплазии. В то же время успешная эрадикация *H. pylori* способствует прекращению темпов прогрессирования кишечной метаплазии, но не приводит к ее обратному развитию (Leung W.K., Lin S.R. et al., 2004).

Вместе с тем эрадикация *H. pylori* является наиболее эффективным методом профилактики РЖ, однако она более эффективна при отсутствии атрофического гастрита или кишечной метаплазии. Общий анализ шести исследований с участием 6695 пациентов (преимущественно азиатской национальности) с периодом наблюдения 4–10 лет показал, что отношение рисков для РЖ после эрадикации *H. pylori* составляет 0,65 (95% ДИ, 0,43–0,98) (Fuccio L., Zagari R.M. et al., 2009). После эрадикации частота РЖ достоверно снижалась лишь у пациентов с нормальным уровнем сывороточного пепсиногена. Это позволяет предположить, что РЖ, возникающий после эрадикации, связан с наличием распространенного атрофического гастрита, присутствовавшего и до начала ЭТ (Malfertheiner P., Megraud F. et al., 2012). Эрадикация *H. pylori* обладает преимуществами у большинства лиц с нормальным уровнем сывороточного пепсиногена I, а также с умеренно выраженными атрофическими процессами (Yanaoka K., Oka M. et al., 2009).

Как видно из рис. 7.11 на цветной вклейке, стандартом диагностики кишечной метаплазии является гистологическое исследование. В качестве скрининг-теста и для определения объема поражения желудка целесообразно использовать хромоэндоскопию, а также современные методики эндоскопии (эндоскопия HD и др.). Естественно, что при комбинации данных методов исследования точность диагностики повышается в значительной степени. Высокая частота ассоциации кишечной метаплазии и инфекции *H. pylori* определяют необходимость выявления этого микроорганизма у больных с КМ.

В соответствии с изложенным выше основным лечебным подходом при кишечной метаплазии, ассоциированной с *H. pylori*, является ЭТ (см. гл. 8).

Понятие кишечной метаплазии тесно связано с предраковым изменением СОЖ — **желудочной эпителиальной дисплазией**, предполагающей наличие эпителия с выраженными клеточными и структурными аномалиями и высокой склонностью к неопластической трансформации, независимо от наличия или отсутствия метаплазии. Природа дисплазии до сих пор не выяснена. Участки с эпителиальной дисплазией могут обнаруживаться в окружности участков РЖ кишечного типа в некоторых, но не во всех случаях. Это заставляет предположить возможность прогрессии дисплазии в карциному — подобно развитию колоректального рака из аденомы. Дисплазия эпителия, особенно тяжелая, рассматривается как облигатное явление на этапе существования рака *in situ* и обычно расценивается патологами как предраковое изменение (Yeh L.Y., Raj M., 2009).

До недавнего времени существовали значительные различия в интерпретации неопластических изменений желудка японскими и западноевропейскими морфологами. Дисплазия высокой степени, диагностированная европейскими, японскими исследователями, рассматривалась как неинвазивный рак (Бабак О.Я., 2009). С целью унификации оценки дисплазии в 1998 г. сначала была принята Падуанская классификация желудочной дисплазии, а затем в этом же году в Вене группа ведущих морфологов выработала Консенсус по классификации опухолей ЖКТ. Этот Консенсус стал известен как Венская классификация желудочно-кишечной эпителиальной неоплазии (Rugge M., Correa P., Dixon M.F., 2000) (табл. 7.4).

Таблица 7.4. Международная (Венская) классификация неоплазий пищеварительного тракта (по Shlemper R.J. et al., 2000)

Категория	Характеристика	Клиническое значение
1	Отсутствие неоплазии и дисплазии — negative for neoplasia/dysplasia. Нормальная слизистая оболочка, гастриты, кишечная метаплазия	Показаний для динамического наблюдения нет
2	Неопределенная неоплазия или дисплазия — indefinite for neoplasia/dysplasia. Диагностируют в тех случаях, когда неясно, имеются регенераторные изменения или неопластические. Диагностику затрудняют воспаление и артификальные изменения	Необходима повторная биопсия, так как сущность процесса осталась неизвестной
3	Неинвазивная неоплазия низкой степени (низкая степень дисплазии или аденомы) — non-invasive low grade neoplasia (low-grade adenoma/dysplasia). Несомненный неопластический процесс с низким риском малигнизации	Рекомендуется эндоскопическое удаление или наблюдение (эндоскопия каждые 3 мес на протяжении первого года; если нет прогрессии после двух эндоскопий с множественными биопсиями с интервалом в 6 мес, можно прекратить наблюдение)
4	Неинвазивная (без признаков инвазии) неоплазия высокой степени — non-invasive high grade neoplasia. Риск инвазии и метастазов повышен	Показана эндоскопическая или хирургическая резекция слизистой оболочки
4.1	Аденома или дисплазия высокой степени — high grade adenoma/dysplasia	
4.2	Неинвазивная карцинома — non-invasive carcinoma (carcinoma in situ)	
4.3	Подозрение на инвазивную карциному — suspicion of invasive carcinoma	

Категория	Характеристика	Клиническое значение
5	Инвазивная неоплазия — <i>invasive neoplasia</i>	Риск глубокой инвазии метастазов столь велик, что необходимо срочное вмешательство. Для оценки глубины инвазии требуются эндоскопия, рентгенологическое и ультразвуковое исследования
5.1	Интрамукозная карцинома — <i>intramucosal carcinoma</i> — аденокарцинома, прорастающая собственную пластинку	
5.2	Субмукозная или более глубокая карцинома — <i>submucosal carcinoma or beyond</i>	

Венская классификация предопределяет стратегию дальнейшего клинического ведения пациента. Категория 1 (отсутствие неоплазии или дисплазии) включает нормальную слизистую оболочку, а также слизистую с реактивными, регенеративными, гиперпластическими, атрофическими и метапластическими изменениями. Дальнейшее обследование может быть необходимо или нет. Категория 2 (неопределенность в отношении неоплазии или дисплазии) требует проведения последующих исследований для выяснения истинной природы поражения. При категории 3 неоплазия присутствует, однако риск возникновения инвазивного рака низкий, поэтому рекомендуется местное лечение поражения в настоящее время или проведение наблюдения. В случае категории 4 существует риск инвазии и роста опухоли, поэтому больным показана эндоскопическая резекция слизистой оболочки или хирургическое лечение. Больным категории 5 показано срочное оперативное лечение в связи с опасностью дальнейшего роста опухоли и метастазирования. При использовании Венской классификации совпадение патоморфологических заключений японских и западноевропейских специалистов возросло примерно в 2 раза. Однако в пояснении к Венской классификации указывается, что данная градация дисплазий важна в первую очередь для исследовательских целей, а не для клинической практики.

В практической работе преимущественно используют двухстадийное разделение дисплазии на низкую и высокую степени. При этом обнаружение у пациента дисплазии высокой степени считается облигатным предраком и является показанием к хирургическому лечению (эндоскопической мукозэктомии или резекции желудка). Выявление дисплазии низкой степени требует тщательного пересмотра несколькими патологами и динамического наблюдения за пациентом (Островский О.С., Мосійчук Л.М., 2009).

В качестве ключевого фактора, определяющего риск неопластической трансформации, представляется ген IL-1B (3, индуцируемый *H. pylori* (см. 7.3.3.3). Данный интерлейкин известен как мощный провоспалительный цитокин, ингибирующий желудочную секрецию (El-Omar E. M., 2001).

Доказано, что *H. pylori* изменяет экспрессию большинства сигнальных молекул, участвующих в процессах клеточного обновления (PCNA, p53, c-erbB-2, Все-2 и др.) (Jorge O. et al., 2003). Все это неминуемо приводит к развитию кишечной метаплазии и дисплазии эпителия СОЖ. Тем не менее этого недостаточно для возникновения РЖ. У пациентов с дисплазией эпителия, инфицированных *H. pylori*, значительно чаще по сравнению с неинфицированными происходит мутация в гене *c-met*. Вероятность возникновения такой мутации увеличивается по мере нарастания скорости пролиферации. Если у пациентов с хеликобактерной инфекцией возникает РЖ, то он также экс-

прессурует *c-met* и обладает худшим прогнозом по сравнению с опухолями, не экспрессирующими данный протоонкоген (Zhuang X.Q., Lin S.R., 2000).

Таким образом, РЖ возникает в результате длительной персистенции нарушенного клеточного гомеостаза, связанного с воздействием *H. pylori*. Выделяют только два предраковых изменений желудка — кишечную метаплазию и дисплазию желудочного эпителия. Развитие обеих форм предрака связано с онкогенным действием *H. pylori*. Таким образом, *H. pylori* вызывает ряд предшествующих возникновению рака изменений слизистой оболочки. Наличие кишечной метаплазии увеличивает риск развития рака в 10 раз. Кишечная метаплазия (КМ) наблюдается у 43,1% *H. pylori*-позитивных пациентов и только у 6,2% людей без микроорганизма (Пиманов С.И., Макаренко Е.В., 2005). Вначале происходит возникновение хронического хеликобактерного гастрита, который с течением времени переходит в АГ. На фоне атрофического гастрита формируются предраковые изменения — кишечная метаплазия и дисплазия желудочного эпителия, далее — РЖ (каскад Корреа — см. выше) (Correa P., 1996).

Риск развития РЖ значительно возрастает при сочетании предраковых состояний и предраковых изменений (при умеренной дисплазии эпителия в 26 раз, а при тяжелой — в 132 раза) (Пасечников В.Д., Чуков С.З., 2002). Развитие РЖ определяется формой гастрита. В настоящее время установлено, что не выраженностью гастрита, а его формой (топографией) определяется риск раковой трансформации (Аруин Л.И., 2004). Изолированный антральный гастрит не предрасполагает к развитию кишечной метаплазии, дисплазии и РЖ. Поверхностный гастрит с фундальной или мультифокальной локализацией приводит к потере желудочных желез с замещением их фиброзной тканью, но чаще метаплазированным эпителием (Маев И.В., Зайратьянц О.В., Кучерявый Ю.А., 2006).

7.3.4. Хронический гастрит, ассоциированный с *H. pylori*

Как уже отмечалось выше, ведущим этиологическим фактором в развитии неатрофического, атрофического и мультифокального ХГ является бактерия *H. pylori*. О свойствах микроорганизма и основных механизмах патогенеза см. гл. 8.

Хеликобактериоз является так называемой медленной инфекцией, что обусловлено длительным, практически пожизненным, персистированием возбудителя в организме человека, его способностью взаимодействовать с иммунной системой и адаптироваться к ее изменениям. Первым этапом развития инфекции является колонизация слизистой оболочки бактериями, для осуществления которой им требуется преодолеть кислотный (продукция уреазы) (Labigne A., Cussac V., Courcoux P., 1991), а затем и слизистобикарбонатный барьер желудка (наличие жгутиков, способствующих движению в слизи) (Eaton K.A., Suerbaum S., Josenhans C. et al., 1996). Слизь желудка является естественной средой обитания микроорганизма. Третьим необходимым компонентом для колонизации СОЖ является адгезия бактерий к эпителиальным клеткам, особенно в области щечных отделов желудочных желез. Обнаружено, что указанная способность к адгезии в целом в определенных областях СОЖ генетически детерминирована как со сто-

роны бактерии, так и хозяина, как бы отводя бактерии указанные ограниченные ареалы обитания в СОЖ за счет специфического рецепторного аппарата (TFF1), облегчающего адгезию бактерии в этих областях при одновременном ограничении бактерицидного эффекта индуцибельной NO-синтазы и других наследственных механизмов, препятствующих реализации полноценного иммунного ответа в отношении *H. pylori* (Gobert A.P. et al., 2001; Gebert B. et al., 2003; Clyne M. et al., 2004; Oh J.D., Karam S.M., Gordon J.I., 2005). При этом паритет между организмом и бактерией неполный, и воспаление как реакция на антигенные свойства микроорганизма имеет место (Blaser M.J., Atherton J.C., 2004; Fox J.G., Wang T.C., 2007), но производство антител не приводит к уничтожению инфекта и процесс воспаления хронизируется, в основном из-за несоответствующей Т-клеточной-реакции хозяина на *H. pylori*.

Таким образом, благодаря своему строению и особенностям жизнедеятельности бактерии способны преодолевать защитные барьеры желудка, адгезировать к клеткам желудочного эпителия, колонизировать его слизистую оболочку и вызывать развитие хронического воспалительного процесса в ней. Наиболее благоприятные условия для жизни возбудителя имеются в антральном отделе желудка, однако при неправильном лечении антисекреторными препаратами рН в данной области повышается и бактерия может перемещаться в область тела и дна желудка.

Вариант и тяжесть течения хеликобактериоза во многом зависит как от степени патогенности штаммов возбудителя (так называемый остров патогенности *cag+*, состоящий из 27 локусов) (Tomb J.F., White O. et al., 1997; Акоруянты N.S., Clifton S.W. et al., 1998), так и особенностей макроорганизма. Воспаление СОЖ — неизбежный результат взаимодействия микроорганизма с клетками желудочного эпителия. Генные продукты острова патогенности *cag* формируют систему экспорта цитотоксин-ассоциированного гена (*cagA*) в адгезированные эпителиальные клетки хозяина (Peek R.M. Jr, Blaser M.J., 2002; Odenbreit S., Puls J., Sedlmaier B. et al., 2000; Hatakeyama M., 2004), что вызывает каскад процессов, приводящих к необратимому повреждению и изменению морфологии клеток (клетки становятся удлинёнными, приобретая так называемый колибри-фенотип). Вирулентные штаммы *H. pylori* способны активировать рецептор EGF, приводя к изменению профиля экспрессии генов клетки хозяина, что может влиять на течение патологического процесса (Parsonnet J., Friedman G.D. et al., 1997). В целом же присутствие *cag+* увеличивает риск для развития тяжелого гастрита, язвенного дефекта и РЖ, по сравнению с его отсутствием (*cag-*) (Shimoyama T., Fukuda S. et al., 1998; Peek R.M. Jr., Blaser M.J., 2002; Peek R.M. Jr., Crabtree J.E., 2006).

Вакуолизирующий цитотоксин-ассоциированный ген (Vacuolating cytotoxin-associated gene — *vacA*) присутствует в геноме всех штаммов *H. pylori* (Cover T.L., Tummuru M.K., Cao P. et al., 1994; Atherton J.C., Cao P., Peek R.M. Jr. et al., 1995). В то же время существуют различные подтипы (*sla*, *slb*, *slc*, *s²*) и аллельные комбинации (*m¹* и *m²*) этого гена. Штаммы *s¹/m¹* имеют самый высокий уровень цитотоксической активности и наибольшую плотность колонизации СОЖ. В то же время *s²/m²* штаммы проявляют незначительную

токсическую активность. Особую значимость представляют данные о том, что большинство штаммов *H. pylori* с генотипом *vacA s¹* также имеют островок патогенности *caag*, и это позволяет оценивать его как суррогатный маркер островка патогенности (Исаков В.А., 2002).

У *H. pylori* также обнаруживаются адгезины — белки *bab* (blood-group associated binding adhesion), каждый ген которых — *babA1*, *babA2* и *babB* — представлен в виде ряда аллелей. Рецепторами служат остатки сиаловых кислот, гликолипиды, сульфогруппы гликопротеидов, фосфолипиды, фукоза, льюис-подобные антигены, а также коллаген, ламинин и др. Наличие генов *babA1* и *babA2* в геноме *H. pylori* связано с более тяжелым, осложненным течением ЯБ, а гена *babA2* — с развитием аденокарциномы желудка.

Следует отметить, что жизнедеятельность самого возбудителя любой из медленных инфекций практически никогда не приводит к летальному исходу хозяина; его причиной, как правило, являются осложнения, развивающиеся на фоне длительного течения той или иной клинической формы инфекции либо при смене одной формы на другую. Важнейшим признаком «медленных инфекций» является то, что определенные клинические формы болезни развиваются далеко не у всех инфицированных лиц; связано это с тем, что возбудитель «не заинтересован» в потере своего носителя — хозяина — и стремится найти с его иммунной и другими системами состояние гомеостаза. Нередко таким состоянием является клиническая форма, не проявляющаяся какой-либо симптоматикой, диагноз которой может быть поставлен либо заподозрен лишь на основании лабораторных или инструментальных исследований. За все время сосуществования хеликобактера и человека произошло взаимное приспособление микро- и макроорганизма. В одних и тех же ситуациях один и тот же штамм бактерии может проявить различную патогенность и вирулентность, что обусловлено генетическими особенностями конкретного человека и влиянием факторов окружающей среды.

В пользу того, что пилорический хеликобактер не сапрофит, свидетельствует тот факт, что нормальное состояние СОЖ у лиц инфицированных встречается еще реже, чем ЯБ и РЖ. Следовательно, *H. pylori* является особым патогеном, который у большинства инфицированных вызывает типичный вариант инфекции — ХГ, о наличии которого подавляющее число пациентов даже не догадывается из-за бессимптомности его течения.

Постепенно, по мере развития атрофии СОЖ, наблюдается снижение кислотности желудочного сока, вплоть до ахлоргидрии, что неблагоприятно сказывается и на бактерии. Резкое уменьшение количества рецепторов к адгезинам бактерии на метаплазированном эпителии и повышение уровня рН желудочного содержимого предопределяют возможное отсутствие бактерий в слизистой оболочке желудка, чаще в антральном отделе, на этом этапе болезни. Однако гиперплазия и метаплазия желудочного эпителия значительно увеличивают риск развития РЖ и MALT-лимфомы. Результаты множества эпидемиологических исследований продемонстрировали этот риск, особенно когда инфекция была приобретена в детстве.

Вместе с тем отчетливые представления о том, что язву и РЖ вызывает не столько сама бактерия, сколько воспаление, ею индуцированное,

- Мелкоточечные эрозии геморрагического типа диаметром не более 0,1 см.
- Эрозии в виде петехий: плоские небольшие дефекты слизистой оболочки диаметром 0,1–0,2 см, напоминающие подслизистые кровоизлияния.
- Эрозии типа эпителиальных поверхностных дефектов слизистой оболочки различной формы диаметром от 0,3–0,4 до 1–1,5 см. Дно их покрыто фибринозным налетом, слизистая оболочка в зоне эрозий резко отечна.
- Эрозии типа полиповидных образований с центральным дефектом овальной или округлой формы, которые обычно располагаются на вершине складок, так называемые полные, хронические эрозии.

Мелкоточечные геморрагические эрозии, по данным В.И. Стручкова, являются причиной кровотечения из ЖКТ в 30–40% случаев.

Неатрофический и атрофический, ассоциированный с *H. pylori* ХГ локализуется в антральном отделе желудка, мультифокальный — распространяется на тело органа.

При выраженном атрофическом гастрите слизистая желудка бледная с сероватым оттенком, складки истончены, видны подслизистые сосуды, создается впечатление расширенных вен слизистой оболочки. Часто в просвете желудка избыточное количество мутного содержимого.

Большое практическое значение в диагностике патологических изменений СОЖ имеет простой, информативный и не требующий специального оборудования *хромозндоскопический метод*. Объединяя хромоскопию и ЭГДС, он значительно повышает диагностические возможности обычного эндоскопического исследования в выявлении скрытых патологических морфофункциональных изменений слизистой оболочки пищевода, желудка и ДПК, что особенно важно на догоспитальном этапе обследования больных. Хромозндоскопия является информативным эндоскопическим методом диагностики заболеваний верхнего отдела ЖКТ, требующих хирургического лечения. Использование витальных красителей позволяет выявить предраковые изменения, ранний рак и зрелые формы рака. Эффективность хромозндоскопических исследований составляет 98,3% и превосходит обычные эндоскопические методы диагностики (Ушалева Л.А., 2009). Выбор красителя и затем метода хромоскопии определяются предварительным изучением клинических проявлений заболевания и характером обнаруженных макроскопических изменений слизистой оболочки органов верхних отделов ЖКТ. Применение витальных красителей в эндоскопии целесообразно методикой «прямого» нанесения красителя с предварительной обработкой зоны предполагаемого окрашивания раствором соды или другого пеногасителя и устранением слизи, пузырьков воздуха и т.д.

При отсутствии визуальных макроскопических повреждений (новообразований, язв, эрозий и т.д.) задачей хромоскопии является изучение функционального состояния желудка и ДПК — определение базальной секреции СК, ощелачивающей способности антрального отдела желудка и ДПК. Изучение секреции СК при атрофическом гастрите и получение данных о нормальной или высокой кислотообразующей функции позволяет предотвратить ошибки консервативного лечения — назначения стимулирующих секрецию препаратов.

Хромогастроскопия с индигокармином и метиленовым синим показана для диагностики атрофии, кишечной метаплазии, дисплазии, ранних форм рака; с конгорот — для определения КФЖ и ощелачивающей способности его антрального отдела и ДПК; для прогнозирования течения и рецидивирования гастродуоденальных язв.

Лечение (см. гл. 8). Особой проблемой, привлекающей внимание многих исследователей в последние годы, является течение ХГ, ассоциированного с *H. pylori*, после эрадикации. Доказано, что специфическое хроническое воспаление СОЖ не исчезает вместе с элиминацией возбудителя, а риск рецидива клинических симптомов в течение года сохраняется у 40–60% больных (Moayyedi P et al., 2002). При обследовании 181 больного М.А. Ливзан и соавт. (2008) показали, что через год после эрадикации восстановление структуры СОЖ наблюдалось только у 24 (13,1%) пролеченных; частичный регресс воспалительных изменений при гистологическом исследовании гастробиоптатов был выявлен у 106 (58,6%) больных. В то же время у 51 (28,2%) больного было зафиксировано сохранение выраженности воспалительных изменений (Ливзан М.А., Кононов А.В., Мозговой С.И., 2008). Авторы отметили, что течение постэрадикационного периода ХГ гетерогенно и определяется особенностями межклеточных взаимодействий воспалительного инфильтрата и эпителия СОЖ, сложившимися еще на этапе формирования системы «инфект-хозяин». Было показано, что риск рецидива определяется персистенцией воспалительного инфильтрата, поскольку он принимает участие в регуляции уровня кислотной продукции: непосредственный контакт мононуклеаров с G-клетками способен стимулировать секрецию гастрина (Ford A.C., Malfertheiner P., Giguere M. et al., 2008). Вывод напрашивается сам собой — необходимо долечивание, однако о его характере продолжаются споры. Из предложенных рекомендаций — использование периодических курсов препарата коллоидного висмута (ВТД).

В качестве одного из вариантов лечения обострения ХГ и поддерживающей терапии рассматривается назначение терапии ИПП, поскольку при этом довольно быстро купируется клиническая симптоматика, обусловленная гиперпродукцией СК. Вместе с тем назначение данной терапии без предшествующей эрадикации пилорического хеликобактера, при его наличии, недопустима. Опасность такого подхода связана с тем, что лечение ИПП, повышая рН в теле желудка, обеспечивает условия для распространения *H. pylori* из антрального отдела в тело желудка и развития воспаления (Graham D.Y., Orekun A.R., Yamaoka Y. et al., 2003). Так, двухнедельный курс омепразола в стандартной дозе без антибиотиков при *H. pylori*-ассоциированном гастрите приводил к уменьшению выраженности воспаления в антральном отделе желудка вдвое, но в теле желудка воспаление увеличилось в 4 раза. Однако через 8 нед после прекращения приема ИПП все показатели вернулись на исходный уровень (Solcia E., Fiocca R., Villani L. et al., 1996). По другим данным, *H. pylori*-ассоциированное воспаление в теле желудка даже после короткого курса ИПП может персистировать более 2 лет (Hackelsberger A., Miehle S., Lehn N. et al., 1996).

В случае длительного приема ИПП происходит ускорение естественного течения *H. pylori*-ассоциированного гастрита. Это было продемонстрировано

при 5-летнем наблюдении 179 больных с ГЭРБ. При сопоставлении больных, перенесших операцию фундопликации (первая группа) и непрерывно получавших ИПП (вторая группа), у последних было отмечено развитие атрофии у 18 из 59 больных, инфицированных *H. pylori* ($p < 0,001$), и у 2 из 46 неинфицированных ($p = 0,62$). Напротив, в первой группе среди инфицированных и неинфицированных нарастания активности воспаления и атрофии слизистой фундального отдела не наблюдалось (Kuipers E.J., Lundell L., Klinkenberg-Knol E.C. et al., 1996). Следовательно, не сами по себе ИПП вызывают АГ, они ускоряют естественное течение *H. pylori*-ассоциированного гастрита, т.е. речь идет о лекарственном патоморфозе заболевания.

Поскольку подавление кислотопродукции при наличии *H. pylori*-ассоциированного гастрита может ускорить процесс потери специализированных желез, привести к атрофическому гастриту и, возможно, раку желудка, отечественные и международные соглашения рекомендуют проведение диагностики и эрадикации *H. pylori* больным, у которых предполагается длительная терапия ИПП. Исследования показали, что такая тактика предотвращает развитие атрофии СОЖ. Так, в проспективном исследовании E. Kuipers 231 больных с ГЭРБ, исходно инфицированных НР, в течение 12 мес и более получали омепразол 20 мг в сутки. Перед проведением лечения у 111 больных была проведена эрадикация НР (успешная у 90 больных), у 120 — не проводилась. У больных с успешной эрадикацией НР через год лечения отмечалось уменьшение выраженности гастрита как в антральном отделе, так и в теле желудка, а также регресс атрофии в теле желудка. Во второй группе выявлено достоверное нарастание активности гастрита тела желудка (Kuipers E.J., Nelis G.F., Klinkenberg-Knol E.C. et al., 2004). Последние исследования свидетельствуют, что эрадикация предотвращает развитие кишечной метаплазии у больных, длительно получающих ИПП (Yang H. B., Sheu B.S. et al., 2009).

7.3.4. Хронический гастрит, ассоциированный с прочими инфекционными факторами, исключая *H. pylori* как моноинфекцию

7.3.4.1. Хронический гастрит, ассоциированный с *Helicobacter heilmannii*

В литературе последних лет наряду с хроническим хеликобактерным гастритом присутствуют описания случаев ХГ, гастродуоденита, вызванного *H. heilmannii* (Потехин, С. Н., Саралов и др., 2009). *H. heilmannii* — подвижная бактерия спиральной формы с тремя жгутиками размером 4–10 мкм, длиной и толщиной 0,9 мкм, обнаруживаемая в антральном отделе желудка у больных гастритом в 0,2–4% случаев, а также мальтомой (Andersen L.P., Norgaard A. et al., 1996; Simon L. et al., 2004). Особенно часто данная инфекция обнаруживается в детском возрасте, у пациентов с иммунодефицитом, пожилых и как вторичная инфекция при атрофическом гастрите разной этиологии. Заражение происходит от домашних животных (кошки, собаки, свиньи).

Клинические проявления, как и всех хронических гастритов, неспецифические — симптомы желудочной диспепсии при обострении. Характерны гиперхлоргидрия, декомпенсированное ощелачивание.

Эндоскопически — антральный или мультифокальный гастрит, неатрофический дуоденит. Чаще поражается антральный отдел желудка; протекает менее тяжело и сопровождается менее выраженной лимфоидной гиперплазией, чем *H. pylori*-ассоциированный гастрит. Крайне редко бывает идентичным ему по морфологическим проявлениям.

При морфологическом исследовании обнаруживается гистологическая картина неактивного поверхностного антрум-гастрита, ассоциированного с *H. heilmannii* (круглоклеточная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки антрального отдела желудка), поверхностного дуоденита с лимфоплазмочитарной инфильтрацией собственной пластинки ворсинок и межкриптално, скоплением лимфоцитов в толще слизистой оболочки по типу лимфоидного фолликула.

H. heilmannii располагаются в наложениях слизи, в отличие от *H. pylori*, на некотором расстоянии от поверхности эпителия, не адгезируя к эпителиоцитам. Бактерии отличаются большими размерами. При расположении в просвете желудочных ямочек *H. heilmannii* концентрируются в слизи центрально. Степень обсемененности может быть сильной.

Диагностика. Для диагностики используется простой гистологический метод с использованием окраски гематоксилином и эозином, дающий стабильные результаты, а также метод ПЦР-диагностики.

Лечение. Для эрадикации используется метод тройной ЭТ с препаратами висмута [висмута трикалия дицитрат (де-нол^а), метронидазол и амоксициллин] в течение 7 дней, дающий хороший клинический и морфологический ответ.

7.3.4.2. Хронический гастрит сифилитической этиологии

В целом заболеваемость сифилисом имеет тенденцию к увеличению, так, например, в США за период 80-х годов она выросла на 34% (Rolfs R., Nakashima A., 1990). Гастрит у больных сифилисом может встречаться на всех стадиях заболевания, но наиболее часто, до 100% случаев — на второй (Schwartz R.I., 1948; Sachar D.B., Klein R.S. et al., 1974).

Вовлечение желудка при вторичном или третичном сифилисе редко выявляется клинически, а диагноз на основании анализа эндоскопических биоптатов описывается нечасто. Здесь играет большую роль и готовность инструменталистов и морфологов выявлять данный патологический процесс, так как ориентация эндоскопистов и морфологов в особенностях сифилитического поражения желудка важна, потому что они могут обеспечить возможность диагностики заболевания как такового, с назначением последующей эффективной антибиотикотерапии, предупреждающей прогрессирование болезни и инвалидизацию (Fyfe B., Poppiti R., Lubin J. et al., 1993). Вместе с тем болезнь часто длительно протекает под маской ЯБ, нередко осложненной кровотечением, РЖ, лимфомы, туберкулеза желудка или БК (Atten M., Altar B., Teorngco E. et al., 1994). Нередко поражение сифилисом желудка наблюдается и у больных СПИДом (Guerrero A.F., Straight T.M., Eastone J., Spooner K., 2005).

При раннем вторичном сифилисе болезнь протекает по типу очагового воспалительного процесса СОЖ, рентгенологически и эндоскопически при-

нимающего характерный вид острого гастрита с отечными, утолщенными складками слизистой (Jones B., Lichtenstein J., 1993). Нередки эрозии и множественные крупные язвы с белесым экссудатом на поверхности и эритемой. Окружающая слизистая оболочка также имеет узловый внешний вид. Характерна рубцовая деформация (стриктура) желудка по типу «песочных часов», наблюдающаяся у больных, не принимающих лечение (Sachar D.B., Klein R.S. et al., 1974; Butz W.C., Watts J.C. et al., 1975; Morin M.E., Tan A., 1980; Smith M.B., Levin T.N., 1992; Jones B.V., Lichtenstein J.E., 1993). Наиболее частой локализацией является антральный отдел желудка.

Макроскопически желудок выглядит утолщенным и уплотненным (воспалительная инфильтрация). В образцах резецированного желудка выявляются компактные толстые складки СОЖ и многочисленные мелкие язвы.

Гистологически регистрируются признаки тяжелого ХГ — хроническая воспалительная инфильтрация плазматическими клетками собственной пластинки СОЖ с распространением в подслизистую основу, дистрофическими, деструктивными процессами в СОЖ — разрушением железистой ткани, васкулитом и гранулемами. Характерно обнаружение в биопсийном материале при окраске серебром по методу Warthin–Starry или пропитке серебром в модификации Steiner большого количества спирохет. Секреция почти всегда снижена с возможностью восстановления после специфической терапии основного заболевания.

Сифилитическая язва может возникать из распадающейся гуммы, которая возникает из-под СОЖ в направлении к слизистой. Очень характерен специфический вид эндоскопической картины дна язвы — коричневато-фиолетовый, связываемый с наличием большого количества спирохет (Smith M.B., Levin T.N., 1992). Ситуацию может осложнять сифилитический эндартериит и эндофлебит, нередко вызывающий геморрагические осложнения (Fyfe B., Poppiti R.J. Jr. et al., 1993). Гуммозный процесс также может распространиться и на ДПК (MacCallum W. G., 1941).

Клиническая картина неспецифична, нередко явления болевого синдрома и диспепсии (анорексия, тошнота), плохо корригируемые дистой. Наоборот, специфическая терапия быстро ведет к исчезновению всех болезненных симптомов.

Дифференциальная диагностика проводится также с опухолевым процессом, особенно при наличии больших гуммозных образований, вызывающих нарушение эвакуации из желудка (псевдокарцинома) с наличием дефекта наполнения, рентгенологически напоминающего подобное состояние при опухоли желудка (Fyfe B., Poppiti R.J. Jr. et al., 1993; Choi Y.-L., Han J.J., Lee D.K. et al., 2006). Вместе с тем опухолевый процесс, как правило, вызывает выраженную инфильтрацию стенки желудка, прерывает перистальтическую волну и выше расположен.

Осложнениями (исходом) нелеченного сифилитического поражения желудка являются обезображивающие перигастриты (ведущие к спайкам с соседними органами), сужение привратника с соответствующей клинической картиной, разлитое сморщивание желудка и многополостный желудок (Voskus H.L., 1974). Эти состояния обычно не поддаются специфической терапии и в части случаев требуют хирургического вмешательства.

При сифилисе нервной системы (спинной сухотке с поражением вегетативной нервной системы) возможны так называемые гастрические моторные и болевые кризы табетиков (*crises gastriques tabétiques*), требующие дифференцировки с ЯБ и функциональной диспепсией. Данные явления связаны с вторичными моторными нарушениями желудка, нарушением эвакуации (гастропарезом), проявляющимися тошнотой и рвотой желудочным содержимым с примесью желчи, носящей подчас неукротимый характер (моторный криз), или острой резкой болью в эпигастрии (болевой криз). Кризы возникают остро, длятся от нескольких дней до недель и так же внезапно заканчиваются.

Диагностика основана на сопоставлении типичной клинической, эндоскопической и морфологической картины (в том числе обнаружение спирохет), серологии и ПЦР-диагностики (Inagaki H., Kawai T., Miyata M. et al., 1996).

Лечение табетических кризов специфическое (лечение основного заболевания) и симптоматическое. При гастростазе назначаются прокинетики (метоклопрамид, итоприд), противорвотные средства (см. гл. 5). При болевом синдроме назначаются спазмолитики (атропин, дротаверин, гиосцина бутилбромид и др.), а при их неэффективности — наркотические анальгетики.

В целом же лечение сифилитического гастрита специфическое (антибиотикотерапия), дающее выраженный положительный эффект в отношении гастритических проявлений.

7.3.4.3. Хронический гастрит туберкулезной этиологии

Туберкулезное хроническое воспаление СОЖ менее характерно, чем тонкокишечное. Инфицирование желудка микобактериями туберкулеза встречается редко, как правило, происходит в ассоциации с туберкулезом легких (Marshall J., 1993).

Основными симптомами при туберкулезе желудка являются как общие признаки типичной туберкулезной интоксикации (потеря массы тела, астения, температурная реакция), анемия (Lopez Calaya J.F., Martin Rodrigo L. et al., 2007), так и симптомы поражения ЖКТ: абдоминальный болевой синдром, тошнота, рвота, желудочно-кишечное кровотечение. Нередки явления нарушения желудочной эвакуации органического характера за счет специфического туберкулезного поражения выходного отдела желудка, подобно рубцовой деформации антрального отдела и привратника при ЯБ (Subei I., Attar B. et al., 1987). Рентгенологическое и эндоскопическое исследования обнаруживают увеличенный в размере желудок с суженным, деформированным антральным отделом. Макроскопически в желудке выявляется эрозивно-язвенное поражение СОЖ, гипертрофия складок. Специфическое, узловое характера (творожистые и нетворожистые гранулемы) туберкулезное поражение СОЖ, острые милиарные диссеминации, как правило, локализуются в антральном отделе органа по малой кривизне, суживая выходной тракт желудка (препилорическое сужение). Нередко можно видеть одиночные или множественные язвенные дефекты СОЖ (Subei I., Attar B. et al., 1987; Gupta B., Mathew S., Bhalla S., 1990), создающие впечатление ракового процесса (Subei I., Attar B. et al., 1987; Mathis G., Dirschmid K., Sutterlutti G., 1987).

Нередко встречается сочетание туберкулезного процесса и СПИДа. При СПИДе туберкулезный процесс в желудке может локализоваться и нетипично, в области пищеводно-желудочного перехода (Brody J. M., Miller D. K. et al., 1986; Venson C., 1994).

Диагноз устанавливается при обнаружении бацилл Коха в биопсийном материале. Биопсия демонстрирует некротические гранулемы с наличием кислотоустойчивых микобактерий, лучше всего выявляемые с окраской на кислотоустойчивые бактерии.

Лечение. Стандартное лечение противотуберкулезными препаратами высокоэффективно в отношении туберкулезного поражения ЖКТ в целом и желудка в частности. Несмотря на отсутствие контролируемых исследований эффективности комбинаций противотуберкулезных препаратов при туберкулезе с вовлечением ЖКТ, экстраполяция результатов лечения других форм внелегочного туберкулеза предполагает, что трехкомпонентные схемы специфической терапии (изониазид — 300 мг в день; пиразинамид — от 15 до 30 мг/кг в день и рифампицин по 600 мг/сут) в течение года являются адекватным лечением. У больных СПИДом должны быть добавлены этамбутол (15 мг/кг) или стрептомицин (15 мг/кг). В целом течение кишечного туберкулеза при СПИДе является более продолжительным и может потребовать применения препаратов второго ряда в связи с высокой распространенностью резистентных микроорганизмов.

7.3.4.4. Актиномикоз желудка

Первичный актиномикоз желудка является редким хроническим прогрессирующим гнойным заболеванием. Чаще встречается актиномикозное поражение подвздошной, слепой кишки и аппендикса. Актиномикоз желудка характеризуется образованием множественных абсцессов, постнекротических полостей, обильных грануляций и фиброза (Berardi R., 1990; Yang S., Li A., Lin J., 2000).

Симптомы заболевания включают лихорадку, самостоятельную и пальпаторно вызываемую боль и защитное мышечное напряжение в области эпигастрия. Среди осложнений описываются желудочное кровотечение и образование абсцесса передней брюшной стенки с формированием свища.

Рентгенография выявляет признаки, характерные для злокачественной опухоли или язвенного процесса. Эндоскопическое исследование также обнаруживает признаки возможного процесса онкологического происхождения (изъязвленной карциномы желудка).

Макроскопически при выполнении резекции желудка обнаруживается инфильтрат стенки желудка размером до 4 см с явлениями изъязвления.

Микроскопически обнаруживаются множественные абсцессы с наличием инфекционных агентов — актиномицетов, лучистых грибов нитевидной формы, в норме обитающих в полости рта. Если болезнь диагностирована только на основании гистологического исследования, прогноз хороший. Пациентам показано длительное, 6–12-месячное лечение высокими дозами антибиотиков (амоксициллин).

7.3.4.5. Хронический гастрит вирусной и смешанной этиологии¹

Выше (7.1.2.2), разбирая вопросы острого гастрита, мы уже касались вирусной этиологии воспаления СОЖ острого характера. Безусловно, как и в случае с бактериальной инфекцией, при определенных обстоятельствах вирусы могут быть причиной хронизации процесса воспаления СОЖ, в том числе, когда поражение желудка комбинированное — *H. pylori* и вирусы.

Начиная с 90-х годов прошлого столетия, в научной литературе стали появляться данные, свидетельствующие об участии вирусов группы герпеса и ветряной оспы в патогенезе воспалительных заболеваний желудка и ДПК. Инфицированные люди переносят инфекцию в раннем возрасте, и вирус остается «спящим» до реактивации. Активация вируса может быть спровоцирована иммунодефицитом, лучевой терапией и химиотерапией при опухолевой патологии. Описано возникновение гастрита, ассоциированного с вирусом ветряной оспы, после трансплантации периферических стволовых клеток аутогенной крови (Scholl S., Hocke M., Hoffken K., Sayer H.G., 2006).

Одно из первых сообщений о возможной этиологической роли вируса простого герпеса 1-го типа (ВПГ-1) в данной патологии сделано американскими исследователями J.M. Löhr, J.A. Nelson, M.B. Oldstone в 1989 г. В следующем году эти же авторы подтвердили свои результаты (Löhr J.M., Nelson J.A., Oldstone M.B., 1990). ВПГ-1 определяли тремя методами: молекулярной гибридизацией *in situ*, иммуноцитохимическим и полимеразной цепной реакцией. Было показано, что при обследовании 22 пациентов у 4 из них в зоне воспаления вокруг эрозивно-язвенных дефектов СОЖ был обнаружен ВПГ-1. В удаленных от повреждения участках слизистой оболочки у этих пациентов вирус не обнаруживали. При этом у 3 пациентов *H. pylori* отсутствовал. В настоящее время факт наличия ВПГ-1 при язвенно-деструктивных процессах слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки подтвержден (Tsamakidis K., Panotopoulou E. et al., 2005). Работа выполнена на биопсийном материале, полученном от 90 пациентов (язва желудка — 34 пациента, язва ДПК — 56 пациентов). ВПГ-1 методом ПЦР был обнаружен в 32,4% случаев при язве желудка и в 30,4% — при язве двенадцатиперстной кишки. В здоровой ткани, полученной от 50 пациентов, ВПГ-1 не обнаружили. При этом авторы отмечают, что вероятность обнаружения *H. pylori* совместно с ВПГ-1 значительно ниже, чем у пациентов, не пораженных ВПГ-1.

Опубликованы работы, свидетельствующие об участии в данной патологии ЦМВ, как изолированно (Kinoshita Y., Tojo M. et al., 1993; Yokose N., Tanabe Y., An E. et al., 1995), так и в сочетании с *H. pylori* (Leimola-Virtanen R., Harponen R.P., Sygjänen S., 1995). Следует обратить внимание на то, что ЦМВ в данных исследованиях обнаруживали у пациентов без иммунодефицита, поскольку принято считать, что поражения внутренних органов, обусловленные вирусами *Herpesviridae*, проявляются преимущественно у иммунокомпromентированных лиц (Rotterdam H., Sommers S.C., 1985).

¹ Глава написана с использованием материала, любезно предоставленного канд. мед. наук В.Б. Гречушниковым.

Вирус Эпштейна–Барр достаточно часто обнаруживается в слизистой оболочке ЖКТ при пролиферативных процессах лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистой (MALT) (Hungermann D., Muller S., Spieker T. et al., 2001; Zhang Y., Molot R., 2003), в сочетании с *H. pylori* (Luo B., Wang Y., Wang X.F. et al., 2006). Отмечается также, что варицелла зостер вирус может быть причиной развития патологии органов пищеварения, в том числе и гастрита (Stratman E., 2002; Rivera-Vaquerizo P.A., Gomez-Garrido J. et al., 2001).

Не так давно идентифицированы новые вирусы группы герпеса: вирус герпеса 6, 7 и 8-го типов. Роль этих вирусов в патологии ЖКТ обсуждается (Gonelli A., Voccia S., Boni M. et al., 2001). Эти вирусы также обнаруживаются в слизистой оболочке ЖКТ как при патологии, так и в неизменной ткани (Halme L., Arola J. et al., 2008; Zoufaly A., Schmiedel S., 2007). Нередко у первой категории больных может наблюдаться микст-инфицирование указанными вирусами, а также вирусами и *H. pylori*.

Вирусный гастрит может манифестировать клинической картиной острого гастрита (см. 7.1.2.2) с лихорадкой, ознобом, слабостью, потерей массы тела, эпигастральным болевым синдромом, тошнотой, рвотой, эрозивно-язвенным поражением антрального отдела желудка, особенно в случае гастрита на фоне поражения ЦМВ и вирусом простого герпеса (Karvonen A.L., Lehtola J., 1983).

Рентгенография с контрастированием при наличии язвенного поражения (неглубокие язвы с рваным контуром и переплетение трещин, заполненных барием) выявляет типичный узор слизистой в виде «булыжной мостовой». Эндоскопия верхнего отдела ЖКТ также выявляет множественные небольшие приподнятые изъязвленные бляшки или линейные поверхностные язвы в бороздках, придавая СОЖ указанный выше внешний вид «булыжной мостовой». Макроскопически язвы множественные, одинаковые по величине и малого размера.

В ряде случаев таким пациентам ставится ошибочный предварительный диагноз опухолевого процесса.

У других болезнь может долго протекать скрыто и случайно выявляться при эндоскопии в виде нодулярных неязвенных поражений слизистой оболочки дна и тела желудка (Shuster L.D., Cox G., Bhatia P., Miner P.V. Jr., 1989).

Диагностика заключается в выявлении типичных для некоторых вирусов (ЦМВ) гистологических феноменов цитомегалии с вирусными внутриядерными включениями в цитоплазме клеток желудочного эпителия, стромы, мышечного слоя и эндотелия (см. рис. 7.4 на цветной вклейке) (Spiller R.C., Lovell D., Silk D.B., 1988).

У детей ЦМВ-поражение может напоминать БМ (Cieslak T.J., Mullett C.T. et al., 1993). Нередко в клеточном инфильтрате в собственной пластинке СОЖ и в периферической крови обнаруживается эозинофилия, т.е. имеет место аллергический компонент (Stillman A.E., Sieber O., 1981).

Микроскопически цитологические мазки соскобов (предпочтительная методика забора материала) и образцы биопсии показывают многочисленные одиночные клетки и скопления клеток с матово-стекловидными ядрами и эозинофильными внутриядерными тельцами, окруженными венчиком (Hong J., Elgart M., 1998).

Диагностике помогают культуральная диагностика, серологическое исследование и ПЦР-диагностика (Stillman A.E., Sieber O., 1981; Cieslak T.J., Mullett C.T. et al., 1993; Schwartz D.A., Wilcox C.M., 1992).

В наших исследованиях совместно с В.Б. Гречушниковым мы провели молекулярную диагностику вирусного поражения методом ПЦР 101 биоптата СОЖ. С наибольшей частотой в 52 образцах биоптатов СОЖ обнаруживались вирусы герпеса человека (ВГЧ) 6, 7, 8-го типов, а также вирус Эпштейна–Барр.

В целом при *эрозивно-язвенных поражениях* СОЖ и ДПК частота встречаемости вирусов составила: вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ) — 20%, ЦМВ — 10%, ВГЧ 6-го типа — 20%, ВГЧ 7-го и 8-го типов — по 20%, ВГЧ 7-го типа — 50%.

При *хроническом неатрофическом гастрите, ассоциированном с H. pylori*, ВЭБ обнаруживали в 8% случаев, ВГЧ 6-го типа — в 9%, а ВГЧ 7-го и 8-го типов вместе — 20%, ЦМВ — 10% случаев.

При *хроническом атрофическом гастрите* чаще выявлялись ВЭБ и ВГЧ 6-го плюс ВГЧ 7-го типа в 7,6% случаев.

Обследование пациентов контрольной группы — при отсутствии жалоб со стороны ЖКТ и без изменений слизистой оболочки по данным ЭГДС с гистологией были обнаружены: вирус ВЭБ — 5% случаев, а также ВГЧ-6 и ВГЧ-7 в 10% случаев каждый.

Присутствие вирусов *Herpesviridae* в группах больных, инфицированных *H. pylori*, может свидетельствовать о существенном вкладе герпес-вирусов в поддержание воспаления и длительную совместную персистенцию с *H. pylori*. Чем глубже степень повреждения слизистой оболочки, тем чаще и в более разнообразном сочетании определяются представители *Herpesviridae* и патогенные штаммы *H. pylori*. С наибольшей частотой обнаруживаются вирусы Эпштейна–Барр, герпеса человека 6-го и 7-го типов.

При эрозивно-язвенных процессах в СОЖ с большей частотой обнаруживали один или несколько вирусов группы герпеса. Частота обнаружения и спектр микроорганизмов зависели от степени воспалительных изменений СОЖ. Эндоскопическая картина носила более яркий, выраженный характер, характеризуясь множественными разнокалиберными узелками, гиперемией слизистой, наличием мутной слизи в просвете органа, отеком и утолщением, набухшей слизистой, наличием белого мелко-зернистого налета.

Тяжелая кишечная метаплазия и дисплазия при изучении биопсийного материала выявлялась чаще при поражении СОЖ *H. pylori* и *Herpesviridae*.

На основании визуально-аналоговой шкалы преобладающими визуальными признаками изменений СОЖ были гиперемия, наличие микротрещин, отек слизистой, выраженное слизеобразование, тусклость слизистой, наличие неполной кишечной метаплазии.

Данные исследования подтверждают, что ведущий вклад в развитие хронических воспалительных заболеваний гастродуоденальной области, безусловно, вносит *H. pylori* и в первую очередь ее патогенные штаммы. Несомненно, что вирусы, в первую очередь герпеса, также не только принимают участие в патологическом процессе, но и, по-видимому, потенцируют его развитие по провоспалительному хроническому типу.

Таким образом, обнаружено, что при хроническом гастрите, особенно при его тяжелых в морфологическом плане вариантах течения присутствуют не только штаммы *H. pylori*, но и вирусная ко-инфекция, точное значение присутствия которой еще предстоит выяснить, но уже сегодня ясно, что присутствие микст-инфекции — маркер неблагоприятного течения и, возможно, прогноза.

По-видимому, вирусы не только принимают участие в патологическом процессе, но и развивают его по провоспалительному типу. Неэффективность традиционных схем эрадикации *H. pylori* в большинстве случаев и достаточно частые рецидивы заболевания, вероятно, обусловлены присутствием вирусов в очаге воспаления, которые направляют и развивают воспалительный процесс «по замкнутому кругу».

7.3.5. Хронический аутоиммунный гастрит

Аутоиммунный гастрит (АИГ) — иммуно-опосредованная форма ХГ с редукцией париетальных клеток, гипо- или ахлоргидрией, снижением уровня кобаламина. АИГ является редкой и малоизученной патологией. О его наличии чаще судят по наличию осложнений, таких как пернициозная анемия, возникающая на поздней стадии развития заболевания. Диагностику существенно затрудняет отсутствие патогномичных клинических симптомов, которые могут маскироваться проявлениями B_{12} -дефицитной анемии, поражениями ЦНС, аутоиммунными заболеваниями (аутоиммунный тиреоидит, сахарный диабет I типа и др.), с которыми часто (до 80%) сочетается АИГ.

АИГ — это хронический АГ, затрагивающий кислотопродуцирующую зону СОЖ. Он ассоциирован с наличием циркулирующих в крови АПК, внутренним фактором Кастла и дефицитом самого фактора. АИГ развивается много лет, характерными его проявлениями являются гипо-, а затем и ахлоргидрия — результат атрофии париетальных клеток и пернициозная анемия как следствие продукции антител ко внутреннему фактору.

АИГ в клинической практике встречается значительно реже других гастритов, по данным различных исследователей, его частота составляет 5–15% прочих гастритов. Установлено, что у больных АИГ риск развития РЖ в 2,9 раза выше по сравнению со здоровыми лицами того же возраста и пола (De Block С.Е. М., De Leeuw I.Н., Van Gaal L. F., 2008). По данным De Block и соавт., у 10% больных АИГ может предрасполагать к развитию желудочных карциноидов или аденокарциномы. В исходе АИГ часто развивается пернициозная анемия, обусловленная дефицитом витамина B_{12} , распространенность которой среди лиц в возрасте 60 лет и старше составляет 2,7% у женщин и 1,4% у мужчин. В 50% случаев у таких больных определяются АПК СОЖ (Яковенко Э.П. и др., 2009). Кроме того, в 15% случаев ахлоргидрия приводит к дефициту железа и железodefицитной анемии в результате снижения всасывания железа (Capella С., Fiocca R., Cornaggia M. et al., 1999).

Генетическая предрасположенность к АИГ обосновывается семейными случаями заболевания, серопозитивностью по АПК и наличием АИГ у 20–30% родственников больных пернициозной анемией. Вероятна связь АИГ с опре-

деленными гаплотипами HLA (HLA-B8 и HLA-DR3), однако подобная связь для пернициозной анемии представляется сомнительной. Существуют единичные сообщения о связи пернициозной анемии с гаплотипами HLA-DR4, -DR2 и -DR5 (De Block C.E. M., De Leeuw I.H., Van Gaal L.F., 2008).

АИГ, как правило, сочетается с другими аутоиммунными заболеваниями. Частота АИГ увеличивается в 3–5 раз у больных сахарным диабетом I типа и аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы. АИГ и пернициозная анемия встречаются у 10% пациентов с аутоиммунным тиреоидитом и гипотиреозом. АПК выявляют у 22% больных диффузным токсическим зобом, у 32–40% пациентов с гипотиреозом в исходе аутоиммунного тиреоидита. Кроме того, более чем у 50% больных АИГ выявляют антитела к тиреопероксидазе, что предполагает наличие перекрестной иммунологической реактивности. В подтверждение этого был найден гомологичный I1-аминокислотный пептидный остаток в составе тиреопероксидазы и антигена париетальных клеток, H⁺,K⁺-АТФазы (Betterle C., Dal Pra C. et al., 2002). АИГ также может являться одним из компонентов аутоиммунных полигландулярных синдромов (АПГС). АПГС типа I включает хронический генерализованный гранулематозный кандидоз (кандидоз кожи и слизистых оболочек), гипопаратиреоз, первичную надпочечниковую недостаточность. Диагноз ставится при наличии двух любых заболеваний. К другим компонентам относятся: первичный гипотиреоз, хронический активный гепатит, синдром нарушенного всасывания, первичный гипогонадизм (первичная надпочечниковая недостаточность), витилиго, алопеция (Айзенбарт Д., 1999). Заболеваемость составляет 1:100 000 в год и обычно возникает уже в грудном возрасте (Kahaly G.J., 2009). Более изучен АПГС типа 2 (синдром Шмидта), к обязательным компонентам которого относятся: первичная надпочечниковая недостаточность (у всех больных), поражения щитовидной железы — аутоиммунный тиреоидит (у 95–97% больных) или диффузный токсический зоб (3–5%); к частым — сахарный диабет I типа (40–50%), первичный гипогонадизм (20–30%), миастения (20–30%), витилиго (15–25%), а также целиакия, алопеция, синдром мышечной скованности, серозиты, тимома. Распространенность и заболеваемость АПГС-2 составляют 1 случай на 20 000 населения и 1–2:10 000 в год соответственно (Kahaly G.J., 2009). АПГС-2 обычно поражает людей в возрасте 20–40 лет. Генетическим маркером предрасположенности к аутоиммунному полигландулярному синдрому 2-го типа является гаплотип HLA-DR3, HLA-DQB1*0201. При АПГС-2 неэндокринные аутоиммунные заболевания встречаются реже, чем при АПГС типа I. Они чаще всего ассоциированы с наличием соответствующих серологических маркеров, однако иногда наличие аутоантител предшествует появлению клинической картины заболевания. Многие авторы считают выявление доклинических стадий гипотиреоза, надпочечниковой недостаточности и АИГ одной из главных задач ведения больных АПГС I-го и 2-го типов и их родственников (Айзенбарт Д., 1999).

Также выделяют АПГС типов 3 и 4. АПГС-3 по оригинальной классификации Neufeld и Blizzard определяется как ассоциация клинических проявлений аутоиммунных заболеваний щитовидной железы и одного или более других аутоиммунных заболеваний. Сочетание аутоиммунного заболевания щито-

видной железы с АИГ и/или пернициозной анемией расценивают как АПГС типа 3b. АПГС-4 считается редким синдромом, включающим комбинации аутоиммунных заболеваний, не соответствующие критериям вышеуказанных трех типов, т.е. исключающие основные диагностические критерии АПГС типов 1 и 2 (хронический кандидоз, гипопаратиреоз, сахарный диабет I типа) (Betterle C., Dal Pra C. et al., 2002).

Патогенез аутоиммунного гастрита до конца не изучен. Считается, что в основе этого заболевания лежит воспаление слизистой оболочки фундального отдела желудка в результате поражения аутоантителами к париетальным клеткам, что приводит к их атрофии. При АИГ АПК к продукту их секреции — внутреннему фактору Кастла (—) определяются в плазме и желудочном соке (Barrett S.P., Riordon A., Toh V.H. et al., 2000).

Аутоантитела против микросомальных антигенов париетальных клеток встречаются при таких заболеваниях, как сахарный диабет I типа, тиреоидит, болезнь Аддисона. В то же время цитотоксические аутоантитела против париетальных клеток специфичны для АИГ. Аутоантитела к микросомальным элементам париетальных клеток являются органо- и клеточноспецифичными. Они связываются с микроворсинками внутриклеточной системы канальцев париетальных клеток. Среди АПК желудка есть антитела к гастринсвязывающим белкам, блокирующие рецепторы гастринина. У 30% больных АИГ выявляются антитела к H^+,K^+ -АТФазе, обеспечивающей функцию протонной помпы при секреции кислоты, способные блокировать его функцию. Установлена корреляция между уровнем АПК при АИГ и степенью ингибции H^+,K^+ -АТФазы, что свидетельствует о ведущей патогенетической роли аутоантител к H^+,K^+ -АТФазе в развитии гипо- и ахлоргидрии при АИГ (Волынец Г.В., Гаранжа Т.А. и др., 2005). Титры АПК прямо коррелируют с тяжестью атрофии тела желудка и обратно пропорциональны концентрации париетальных клеток (De Block C.E. M., De Leeuw I.H., Van Gaal L.F., 2008).

Желудочная H^+,K^+ -АТФаза — органспецифический фермент, главный белок мембран секреторных канальцев париетальных клеток, участвующий в продукции СК. Желудочная H^+,K^+ -АТФаза ответственна за секрецию водородных ионов обкладочными клетками в обмен на ионы калия. Этот энзим является основным белком мембраны выстилки секреторных канальцев обкладочных клеток. Изменения, характерные для АИГ, индуцируются CD4 Т-клетками, которые распознают субъединицу желудочной H^+,K^+ -АТФазы. Иммунопатология АИГ обусловлена нарушением нормальных метаболических путей регенерации слизистой оболочки в большей степени, чем истощением париетальных и зимогенных клеток на конечных стадиях развития. CD4+CD25+-регуляторные Т-клетки были впервые описаны при экспериментальном АИГ (Van Driel I.R., Vaxter A.G. et al., 2002). Известно также, что гастрин содержит ряд потенциально активных центров, имеющих структуры, свойственные тимусным гормонам. После тимэктомии у трехдневных BALB/c мышей развивается АИГ, связанный с CD4 Т-клетками и характеризующийся инфильтрацией слизистой оболочки аутоантителами и потерей обкладочных клеток. У этих мышей вырабатываются аутоантитела к протонным помпам париетальных клеток желудка, H^+,K^+ -АТФазе, а аберрантная

экспрессия H^+ , K^+ -АТФазы в тимусе новорожденных мышей предотвращает индукцию заболевания после тимэктомии. Кроме того, в эксперименте была показана роль молекул адгезии, в частности мукоза-ассоциированных молекул клеточной адгезии-1 (MAdCAM-1), и интегринов в развитии АИГ (Barrett S.P., Riordon A., Toh V.H. et al., 2000).

Остаются неясными отношения между инфекцией *Helicobacter pylori* и АИГ. Инфицированность *H. pylori* среди пациентов с АИГ составляет не более 20%, однако даже у этих больных инфекция *H. pylori* может рассматриваться в качестве триггерного фактора для запуска аутоиммунного воспаления. С другой стороны, эрадикация *H. pylori* у некоторых больных с наличием антижелудочных антител приводила к элиминации данных антител (De Block C.E. M., De Leeuw I.H., Van Gaal L.F., 2008). Инфекция *H. pylori* может индуцировать появление антител, которые перекрестно реагируют на антигены париетальных клеток и могут представлять возможный этиологический фактор в патогенезе АИГ (D'Elia M.M., Appelmelk B.J. et al., 2004). Однако эта взаимосвязь остается гипотетической и требует серьезных доказательств.

Кроме возможности ассоциации инфекции *H. pylori* с АИГ, имеются указания на персистенцию вируса Эпштейна–Барр как возможный этиологический фактор развития АИГ у детей. При хронической ВЭБ-инфекции АИГ встречается статистически достоверно чаще (48,6%), чем без нее (12,1%). Среди пациентов с АИГ 93,1% имеют хроническую ВЭБ-инфекцию. При этом важно не само наличие хронической ВЭБ-инфекции, а ее активность, так как в латентную фазу АПК желудка встречаются в 14,3% случаев, тогда как в активную фазу — в 64,5%. При наличии ДНК ВЭБ в слизистой оболочке желудка в сочетании с инфекцией *H. pylori* АИГ развивается в 89,7% случаев, без инфекции *H. pylori* — в 86,7% (Волынец Г.В., 2005).

Таким образом, аутоиммунный гастрит представляет собой одну из наименее изученных и прогностически неблагоприятных проблем современной гастроэнтерологии. Более того, его частота увеличивается в 3–5 раз у лиц с аутоиммунными поражениями других органов и систем. В клиническом отношении течение АИГ не имеет патогномоничных признаков и проявляется на поздних стадиях заболевания в виде гематологических и онкологических осложнений. Возможные негативные последствия заболевания обуславливают необходимость скрининга, периодического проведения гастроскопии и биопсии, ранней диагностики, профилактики и/или лечения.

Диагностика аутоиммунного атрофического ХГ основывается на визуальных методах (эндоскопия), выявляющих истончение слизистой оболочки тела желудка, исчезновение складчатости и появление видимой сети сосудов подслизистой оболочки. Антральный отдел, как правило, мало изменен в большинстве случаев аутоиммунного гастрита. На поздней стадии отмечаются явления кишечной метаплазии и гиперплазии. При длительном анамнезе болезни могут выявляться множественные гиперпластические полипы. Гистологическая картина СОЖ тела желудка выявляет признаки хронического атрофического гастрита с явлениями пилорической и кишечной метаплазии (Torgenson M., Abraham S.C. et al., 2002). На ранних стадиях болезни характерны лимфоплазмозитарная инфильтрация собственной пластинки

СОЖ, наличие очагов инфильтрации и повреждения клеток в эпителиальном слое. В поздней стадии болезни кислотопродуцирующая СОЖ разрушена, с заменой главных и париетальных клеток метапластическими клетками. Интенсивность воспалительной инфильтрации на данной стадии минимальна. Отмечается выраженная гиперплазия эндокриноцитов (ECL) с возможностью образования карциноидов и явлений вторичной гипергастринемии. Обсуждается вопрос о взаимосвязи гиперпластических процессов при АИГ в СОЖ и развития аденокарциномы желудка.

Лабораторная диагностика сводится к определению антипариетальных антител и антител к внутреннему фактору Кастла в сыворотке крови. Антипариетальные антитела направлены против микросомальных компонентов париетальных клеток желудка. Тест положителен у 95% пациентов с пернициозной анемией, хотя специфичность теста низкая. Антитела к париетальным клеткам присутствуют у 25–30% пациентов с аутоиммунным тиреоидитом. При определении антител к внутреннему фактору следует не допускать введения цианокобаламина (витамина B_{12}) в течение 48 ч перед взятием образца. Антитела к внутреннему фактору могут присутствовать у 3–6% людей с гипертиреозом или инсулинозависимым диабетом.

Лечение. Единых подходов к терапии АИГ не разработано. Мероприятия определяются стадией заболевания. Стандартным заместительным лечением являются регулярные ежемесячные инъекции цианокобаламина (витамина B_{12}) в дозе 100 мкг для коррекции его дефицита. Наиболее частым режимом поддерживающей терапии являются инъекции цианокобаламина (витамина B_{12}) по 1000 мкг каждые 3 мес (Яковенко Э.П., Иванов А.Н. и др., 2009). Классическая схема лечения предполагает ежедневные внутримышечные инъекции цианокобаламина (витамина B_{12}) в дозе 100 мкг в течение 1 нед, с дальнейшим ежемесячным введением 100 мкг. В тяжелых случаях парентеральное введение 1000 мкг в день в течение 1 нед, с дальнейшим назначением 1000 мкг в неделю в течение 1 мес, затем — ежемесячно внутримышечные инъекции 1000 мкг.

К сожалению, устранить аутоиммунные механизмы поражения СОЖ на сегодняшний день практически невозможно, вопрос о назначении глюкокортикоидов встает только тогда, когда гастрит сопровождается пернициозной анемией. В остальных случаях побочные эффекты ГКС будут преобладать над клинической эффективностью. ГКС назначают короткими курсами, средними дозами, не превышающими 30 мг преднизолона в сутки. При отсутствии эффекта проведение повторного курса данной терапии нецелесообразно.

Доказано, что ЭТ у этой категории пациентов ассоциируется с уменьшением активности и выраженности гастрита и в 80% случаев обеспечивает отсутствие прогрессирования атрофии СОЖ при наблюдении на протяжении 2 лет (D'Elis M.M., Appelmelk B.J. et al., 2004).

Таким образом, проведение эрадикации у пациентов с АИГ при наличии *H. pylori* является важным аспектом лечения этого заболевания. При рН менее 6, несмотря на пониженную секрецию, назначаются ИПП. И лишь при анацидном состоянии (рН ≥ 6) ИПП исключаются из схемы эрадикации и назначаются только антибиотики.

Данные в отношении возможности обратного развития атрофии и кишечной метаплазии после эрадикации инфекции противоречивы. Считается, что эффективная эрадикация *H. pylori* даже на этапе атрофии приводит к прерыванию каскада патологических реакций в слизистой оболочке желудка и может рассматриваться как профилактика развития РЖ. В пользу эрадикации *H. pylori* у пациентов с АИГ свидетельствует целый ряд работ, результаты которых доказывают, что эрадикация инфекции сопровождается нормализацией регенераторных процессов в слизистой оболочке желудка. Кроме того, схема терапии АИГ должна включать лечение диспептического синдрома с применением в дебюте заболевания антисекреторных препаратов и прокинетики.

В комплекс лечения АИГ включают также обволакивающие лекарственные средства, а при формировании секреторной недостаточности используют средства заместительной терапии. Заместительная терапия включает в себя назначение препаратов СК и ферментов желудочного сока [бетаин + пепсин (ацидин-пепсин^а), сычужные ферменты (абомин^а)].

Прием препаратов желудочных ферментов в значительной степени улучшает клиническую картину заболевания (уменьшаются тяжесть в эпигастрии, тошнота, отрыжка, диарея), приводит к нормализации лабораторных показателей (в анализах кала уменьшается количество непереваренных мышечных волокон, перевариваемой клетчатки).

7.3.6. Специальные формы гастрита

7.3.6.1. Химический гастрит, ассоциированный с дуоденогастральным рефлюксом

Впервые о хроническом химическом гастрите («ХГ С») было объявлено в 1989 г., когда М.Ф. Духон в дополнение к известной классификации R.G. Strickland и I.R. Maskay (1973) предложил выделять в добавление к хроническим гастритам типов А и В и гастрит С. Теперь данная форма именуется химической, но определение «гастрит С» прижилось и существует как его неофициальное наименование. Существуют и другие его синонимы:

- реактивный гастрит (гастропатия, в Сиднейской классификации);
- химический гастрит (гастропатия, в Хьюстонской классификации);
- желчный гастрит;
- щелочной гастрит;
- билиарный рефлюкс-гастрит.

Последнее наименование самое предпочтительное. Данный тип гастрита развивается вследствие заброса желчи в желудок при дуоденогастральном рефлюксе или в результате приема некоторых классов лекарственных средств (НПВП и др.) а также прочих химических веществ. Распространенность его составляет 7–15% всех гастритов (Siegenthaler Hrsg. W., Blum H.E., 2006). Гастрит данного типа развивается почти у каждого больного, перенесшего операцию на желудке по типу Бильрот 1 или Бильрот 2, особенно если эти операции сопровождались пилоропластикой или наложением гастропилороанастомоза, но может возникать после различных видов ваготомий. Это

также связано прежде всего с развитием гастропареза и дуодено-гастрального рефлюкса.

Уровни желчных кислот в желудочном содержимом коррелируют с выраженностью явлений фовеолярной гиперплазии СОЖ у больных с оперированным желудком. Чем ближе к анастомозу, тем выраженнее явления фовеолярной гиперплазии и концентрация желчных кислот, и наоборот (Dixon M.F., O'Connor H.J. et al., 1986; Koga S., Watanabe H., Enjoji M., 1979; Weinstein F.M., Buch K.L. et al., 1985; Bechi P., Amorosi A. et al., 1987; Bechi P., Amorosi A. et al., 1988).

Следует сказать, что эпизодические поступления дуоденального содержимого в желудок происходят в норме, не вызывая патологических изменений и клинических проявлений, что подтверждено исследованиями здоровых людей (добровольцев). При этом общее число рефлюксов (ДГР) в сутки достигает 64, продолжительность их может быть более 5 мин — 29 исследованных, а рефлюксов, достигающих тела желудка, — 11 (Колесникова И.Ю., 2009).

Дуоденогастральный рефлюкс чаще обусловлен недостаточностью замыкательной функции привратника (дисфункция), хроническим гастро- и дуоденостазом и дисбалансом давления в их полостях. Такие нарушения, как правило, чаще являются результатом анатомических изменений, связанных с оперативным вмешательством: резекцией желудка, гастроэнтеростомией, энтеростомией, ваготомией, холецистэктомией. Наблюдаются патологические рефлюксы у больных с дисфункциями ЖВП, функциональной диспепсией, ЯБЖ и ДПК, хроническим дуоденитом, дуоденостазом разной этиологии. В значительной степени дисбаланс давления в пользу ДГР обусловлен развитием функциональных нарушений — дискоординацией моторно-эвакуаторной функции верхних отделов пищеварительного канала (Niemela S., 1985). Дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс также не редкость при указанных нарушениях и связан с дополнительным нарушением тонуса и сократительной способности нижнего пищеводного сфинктера, что может приводить к осложненному (пищевод Барретта) течению ГЭРБ (Richter J.E., 2001; Gutcow S.A. et al., 2002). Примечательно, что суммарная концентрация желчных кислот при эрозивном эзофагите составляет 124 ммоль/л, а при пищеводе Барретта и/или стриктуре более 200 ммоль/л (в контрольной группе — 14 ммоль/л) (Nehra D., 2003).

В настоящее время определены следующие механизмы развития желчного рефлюкса (Бабак О.Я., 2003):

- несостоятельность сфинктерного аппарата — дуоденальное содержимое может свободно достигать желудка и пищевода через пилорический и нижний пищеводный сфинктеры;
- антродуоденальная дисмоторика — нарушение координации между антральным, пилорическим отделами желудка и двенадцатиперстной кишкой, которые управляют направлением тока дуоденального содержимого;
- ликвидация естественного антирефлюксного барьера (после частичной гастрэктомии).

Рефлюктат при желчном рефлюксе состоит не только из желчи. В его состав также входят дуоденальный сок и панкреатические ферменты (Niemela S.,

1985). Наличие указанных веществ в желудке приводит к развитию гастрита. Билиарный рефлюкс-гастрит рассматривается как своеобразная форма заболевания, связанная именно с забросом содержимого ДПК в желудок, которое оказывает повреждающее действие вследствие постоянной травматизации СОЖ компонентами рефлюктата.

Желчные кислоты, обладающие детергентными свойствами, способствуют солюбилизации липидов мембран поверхностного эпителия. Такой эффект зависит от концентрации, уровня конъюгации и гидроксирования желчных кислот и, что очень важно, от рН желудочного содержимого (Лапина Т.Л., Картавенко И.М., 2007). При низких значениях последнего слизистую оболочку повреждают только конъюгированные желчные кислоты, лизолецитин и пепсин. Напротив, при высоких значениях рН, что особенно характерно для культивированного желудка, неконъюгированные и дигидроксильные желчные кислоты, а также трипсин обладают значительно большими повреждающими свойствами, чем конъюгированные и тригидроксильные желчные кислоты (Бабак О.Я., Фадеев Г.Д., 2000; Лапина Т.Л., Картавенко И.М., 2007) (рис. 7.12).

Определенную роль в повреждении желудочного эпителия играет и лизолецитин (Orchard R., Reynolds K. et al., 1977; Eastwood G.L., 1975), образующийся при дуоденальном гидролизе лецитина панкреатической фосфолипазой А. Известно, что поверхность слизистой оболочки гидрофобна. Это связано с абсорбцией поверхностноактивных фосфолипидов наружной мембраной эпителиоцитов. В условиях эксперимента было показано, что такая гидрофобность резко снижается после кратковременной инкубации кусочка слизистой оболочки в среде, содержащей дезоксихолат натрия: это объясняют действием желчных кислот на фосфолипиды клеточных мембран (Dixon M., Neville P. et al., 2001).

Результатом постоянного повреждения СОЖ кишечным содержимым являются дистрофические и некробиотические изменения желудочного эпителия (Davenport H.W., 1968; Orchard R., Reynolds K. et al., 1977). Играет роль и супрессия факторов защиты (Dempsey D.T., Mercer D.W. et al., 1990).

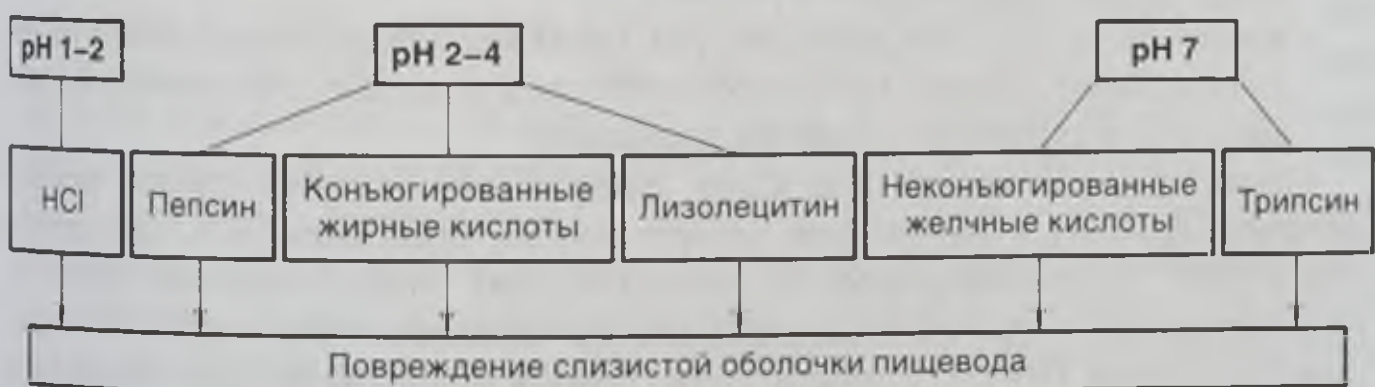


Рис. 7.12. Компоненты дуоденогастроэзофагеального рефлюкса, которые оказывают негативное воздействие на слизистую оболочку пищевода (Лапина Т.Л., Картавенко И.М., 2007)

Морфологические изменения при этом стереотипны: уменьшение слоя поверхностной слизи, диффузная или реже очаговая фовеолярная гиперплазия, отек собственной пластинки СОЖ, пролиферация гладкомышечных клеток в собственной пластинке на фоне воспаления с явлениями несо-

ответствия между плотностью колонизации *H. pylori* слизистой оболочки и степенью хронического воспаления, кишечная метаплазия (Dixon M.F., O'Connor H.J. et al., 1986; Sobola G.M., O'Connor H.J. et al., 1993). Кроме того, воспалительный инфильтрат может регистрироваться и при отсутствии инфекции *H. pylori*. Особое значение в диагностике билиарного рефлюкс-гастрита придает последнему признаку, когда при отсутствии пилорического хеликобактера имеет место кишечная метаплазия с высокой концентрацией желчных кислот в желудочном соке (Matsuhisa T., Tsukui T., 2012). Вместе с тем следует отметить, что при наличии инфекции *H. pylori* и условий для билиарного рефлюкса в желудок (оперированные больные с гастропилоро- или еюностомой) наблюдаются суммация данных провоспалительных факторов и более выраженные гастритические изменения СОЖ (Karttunen T., Niemela S., 1988).

Фовеолярную гиперплазию определяют как экспансию слизистых клеток. При рефлюкс-гастрите она охватывает исключительно поверхностный эпителий и этим отличается от хеликобактерного гастрита, для которого характерна гиперплазия не только поверхностного, но и ямочного эпителия СОЖ. Эпителий становится резко уплощенным базофильным, насыщенным РНК и почти не содержащим слизи. В клетках эпителия отмечают грубая вакуолизация цитоплазмы, пикноз ядер, некробиоз и некроз, который считается началом образования эрозий. Со временем нарастают атрофические изменения, сопровождающиеся прогрессирующим пролиферативных процессов и развитием дисплазии различной степени выраженности, что увеличивает риск малигнизации (Аруин Л. И и др., 1998).

При ДГР дуоденальное содержимое выполняет роль как бы дополнительного (наряду с желудочным содержимым) патогенетического фактора в развитии поражения пищевода. Дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс может теоретически обострять гастродуоденальный рефлюкс двумя путями:

- повышения интрагастрального давления и, таким образом, увеличения риска гастроэзофагеального рефлюкса;
- присоединения новых компонентов, таких как дуоденальное содержимое, с желчными кислотами и панкреатическими энзимами, что потенциально вредно для слизистой оболочки пищевода.

Среди этиологических факторов химического гастрита также важное значение отводится некоторым лекарственным средствам. В.Х. Василенко еще в 1968 г. признавал реальность существования «лекарственного гастрита», индуцированного прежде всего приемом ацетилсалициловой кислоты (аспирина^а) и прочих НПВП. Данный аспект повреждения СОЖ будет рассмотрен в концепции «гастропатия» (гл. 9). Отметим только, что, кроме типичных признаков, присущих гастропатии как таковой при поражении СОЖ, НПВП усиливают синтез лейкотриенов (LtB₄ и др.), вызывающих локальный воспалительный процесс в желудке, за счет повышения адгезии нейтрофилов и их токсического воздействия на СОЖ.

Клинические проявления при желчном рефлюксе не отличаются разнообразием. У большей части больных рефлюкс-гастрит, как и прочие формы поверхностных патологических процессов в желудке, протекает бессимптом-

но. Однако в ряде случаев могут возникать боли в области эпигастрии жгучего характера, тошнота, рвота с примесью желчи, симптомы демпинг-синдрома. При дуоденогастроэзофагеальном рефлюксе для большинства пациентов также характерно отсутствие жалоб. Вместе с тем изредка могут быть следующие проявления: регургитация пищи, изжога, одино- и дисфагия, горечь во рту, тошнота, рвота желчью, боль за грудиной. Для пищевода Барретта (осложнения рефлюкс-эзофагита) нет характерной клинической симптоматики. Это объясняется тем, что измененный цилиндрический эпителий пищевода менее чувствителен к раздражителям, в частности к рефлюкстату, чем природный сквамозный. Поэтому у около трети пациентов с пищеводом Барретта вообще не бывает симптомов ГЭРБ, а у остальных они выражены крайне слабо. При постановке диагноза хронического рефлюкс-гастрита учитывают наличие боли и/или ощущения тяжести в надчревной области после еды, особенно после операции (резекции желудка, ваготомии, холецистэктомии) и при хроническом нарушении кишечной проходимости.

При фиброгастродуоденоскопии обнаруживают очаговую гиперемию, отек и гиперемию слизистой оболочки, циркулярно распространяющиеся в антральном отделе желудка. Желудочное содержимое окрашено в желтый цвет или отмечаются пятна желчи на слизистой оболочке антрального отдела желудка. Привратник, из которого в желудок порционно поступает желчь, зияет.

При изучении биоптатов СОЖ, как уже было сказано выше, выявляют гиперплазию ямочного эпителия, некробиоз и некроз клеток эпителия, отек и полнокровие собственной пластинки без признаков выраженного воспаления (см. рис. 7.13 на цветной вклейке), иногда — признаки выраженной атрофии.

В качестве метода диагностики билиарного рефлюкс-гастрита используют эндоскопическую диагностику с верификацией рефлюкса визуально и по пробам желудочного содержимого на компоненты желчи, рентгеноскопию желудка, при которой характерным признаком является регургитация бария из ДПК в желудок, и изотопное исследование (Niemela S., 1985; Karttunen T., Niemela S. et al., 1986; 1988; Stein H.J., Smyrk T.C. et al., 1992). Широко используется 24-часовая рН-метрия, которая дает возможность оценить профиль внутрижелудочной рН (Вахрушев Я.М., Никишина Е.В., 1998; Сторонова О.А., Трухманов А.С., 2012) (см. рис. 7.14 на цветной вклейке). В последнее время диагностически значимыми методами верификации ДГР и особенно дуоденогастроэзофагеального рефлюкса являются: рН-метрия и одновременная импедансметрия, а также метод фиброоптической спектрофотометрии — Bilitec 2000, основанный на определении абсорбционного спектра билирубина.

Дифференциальный диагноз следует проводить со следующими патологическими состояниями: ХГ, ассоциированный с *H. pylori*, гиперпластическими полипами, эктазией сосудов антрального отдела желудка.

Лечение направлено на уменьшение альтерирующих свойств кишечного рефлюктата в желудок или смешанного (кислотно-желчного в пищевод) разными путями:

- сорбенты, в том числе невсасывающиеся антациды [смектит диоктаэдрический (смекта^а), полиметилсилоксана полигидрат (энтеросгель^а), алгедрат + магния гидроксид (маалокс^а), алюминия фосфат (фосфалюгель^а), релцер^а и др.];
- гастропротекторы — сукральфата (вентер^а);
- средства, улучшающие свойства желчи, — урсодезоксихолевая кислота (урсофальк^а, урсосан^а и др.);
- прокинетики — метоклопрамид, домперидон, итоприд (Ганатон^к) (см. гл. 5);
- ИПП (уменьшают объем рефлюктата и повышают его рН при дуоденогастроэзофагеальном рефлюксе);
- комбинированные средства (ИПП+прокинетик) — домперидон + омепразол (омез Д^а) (Лапина Т.Л., Буеверов А.О., 2013).

7.3.6.2. Лимфоцитарный хронический гастрит

Лимфоцитарный гастрит (ЛГ) (синонимы: вариолоформный гастрит, хронический эрозивный веррукозный гастрит) — форма ХГ, имеющая характерные морфологические проявления в виде скопления цитотоксических интраэпителиальных CD3⁺, CD8⁺ Т-лимфоцитов в покровно-ямочном эпителии слизистой желудка, неспецифические эндоскопические и клинические проявления (Flejou J.F., 2007).

Среди больных, обратившихся к врачу с диспептическими жалобами, ЛГ диагностируют примерно у 1–4% (Dixon M.F., 2000). Но следует учитывать тот факт, что у большинства данная форма ХГ, как, впрочем, и другие формы ХГ, протекают бессимптомно.

Первые упоминания о ЛГ относятся к 1985 г. Коллектив ученых во главе с J. Naot указал, что среди большой группы гастритов можно выделить отдельную форму, которая отличается специфической гистологической картиной (Naot J., Wallez L. et al., 1985), а именно характеризуется ростом числа интраэпителиальных лимфоцитов (ИЭЛ) в поверхностном и фовеолярном эпителии наряду с вариабельным увеличением хронических воспалительных клеток в собственной пластинке СОЖ (Naot J., Berger F. et al., 1989; Naot J., Hamichi L. et al., 1988; Naot J., Jonret A. et al., 1990). В последующем ЛГ был признан отдельной нозологической единицей и введен в структуру Международной классификации гастритов (Сиднейская система, 1990 г. и ее Хьюстонский вариант, 1996 г., раздел «Особые формы гастритов») (Dixon M.F., Gent A.R. et al., 1996; Price A.V., 1991). Длительное время, особенно с момента внедрения в клиническую практику эндоскопических методов исследования верхних отделов ЖКТ, некоторыми гастроэнтерологами и эндоскопистами применялся термин «вариолоформный (оспоподобный) хронический эрозивный гастрит». В первых работах J. Naot высказывалось предположение, что именно вариолоформный гастрит и является лимфоцитарным, поскольку при эндоскопии у обследуемых больных выявлялись лимфоидные узелки, гипертрофированные складки и хронические эрозии. Однако в дальнейшем было доказано, что у больных ЛГ степень гистологических изменений ни в коей мере не коррелирует с эндоскопической (макроскопической) кар-

тиной (Ribeiro V.L. et al., 2000). Кроме того, в настоящее время установлена возможность появления хронических эрозий как на фоне практически всех типов гастритов, так и на фоне неизменной слизистой оболочки. Между тем до сих пор в литературе существуют терминологические неточности, когда сугубо по эндоскопической картине ЛГ отождествляется с хроническим (вариолоформным) гастритом, имеющим принципиально отличительные гистологические особенности.

Эндоскопически при ЛГ выявляются узелки, утолщенные складки и эрозии. Возможны утолщенные складки СОЖ, особенно в области тела, на верхней части которых имеются маленькие бугорки и узелки, напоминающие крохотную эрозию (узелки встречаются далеко не всегда). При лимфоцитарном гиперпластическом гастрите, напоминающем БМ, увеличенные складки слизистой оболочки желудка могут обнаруживаться в области привратника, чего однако не бывает при БМ.

Макроскопическую же картину вариолоформного гастрита, конечно же, можно считать типичной и для лимфоцитарного гастрита, поскольку хронические эрозии и утолщенные складки слизистой оболочки встречаются у больных ЛГ достаточно часто — в 68 и 38% случаев соответственно. При прочих же формах гастрита хронические эрозии и гипертрофированные складки слизистой оболочки обнаруживаются значительно реже — в среднем в 16 и 2% (Haot J. et al., 1989). Вместе с тем необходимо помнить, что лимфоцитарный гастрит может быть диагностирован только при гистологическом исследовании, поскольку у таких больных при эндоскопическом исследовании может быть выявлена неизменная слизистая оболочка и картина гастрита без эрозий. Подтверждением этого служит тот факт, что выявляемость лимфоцитарного гастрита по эндоскопическим признакам колеблется в пределах 0,8–2,5% (Jaskietcicz K., Price S.K. et al., 1991), в то время как при дополнительном гистологическом исследовании гастробиоптатов этот показатель возрастает до 4,5% (Dixon M.F., Wyatt J.I. et al., 1988). Одним из эндоскопических отличий лимфоцитарного гастрита с эрозиями от собственно хронических эрозий желудка является локализация патологического процесса: у больных ЛГ эрозии и утолщенные складки СОЖ выявляют чаще в теле и дне желудка, а хронические эрозии, не ассоциированные с ЛГ, встречаются в основном в антральном отделе, располагаясь в виде цепочек, идущих по направлению к привратнику. Гистологически преимущественная локализация лимфоцитарного гастрита также имеет отличия от других типов гастрита. Так, ЛГ в 76% случаев верифицируется как пангастрит, в 18% — как фундальный и только в 6% — как антральный. Наиболее часто встречающийся хеликобактер-ассоциированный гастрит в 91% имеет антральную локализацию, а фундальный гастрит и пангастрит обнаруживаются только в 3 и 6% случаев соответственно (Аруин Л.И., Исаков В.А. и др., 1998).

Увеличение содержания ИЭЛ в эпителии наблюдается при всех гастритах, однако при этом инфильтрация эпителия сочетается с инфильтрацией собственной пластинки слизистой оболочки. При ЛГ отмечается как бы избирательная или преимущественная инфильтрация эпителия: в собственной пластинке СОЖ лимфоцитов и плазматических клеток сравнительно мало, в том

числе в участках эрозий (Аруин Л.И., Исаков В.А. и др., 1998) (см. рис. 7.15 на цветной вклейке). При помощи иммунного окрашивания установлено, что ИЭЛ являются исключительно Т-лимфоцитами и имеют CD8⁺ цитотоксический и супрессорный фенотип. В собственной пластинке СОЖ преобладают CD3⁺ и CD4⁺ Т-лимфоциты и плазматические клетки, но их число чрезвычайно вариабельно (Dixon M.F., 2000; Feeley K.M., Heneghan M.A. et al., 1998; Nayat M., Aroga D.S., Dixon M.F. et al., 1999). Лимфоциты с характерным светлым ободком расположены группами только на валиках и поверхностной части ямок, в более глубоких отделах их нет (Аруин Л.И., Исаков В.А. и др., 1998).

О ЛГ можно говорить тогда, когда число лимфоцитов превышает 30/100 эпителиоцитов (при хеликобактерном гастрите 4–7/100). Поэтому ряд авторов относят подсчет ИЭЛ к дифференциально-диагностическому тесту, позволяющему с большой точностью распознавать ЛГ.

Этиология и патогенез лимфоцитарного гастрита неизвестны. В настоящее время существует несколько гипотез, суть которых сводится к наличию особой иммунной реакции на местное воздействие неизвестных антигенов. В настоящее время главенствует полиэтиологическая теория лимфоцитарного гастрита (Маев И.В., 2005):

- целиакия — до 45% у больных целиакией обнаруживается ЛГ (Wolber R.A., Owen D. et al., 1990);
- *H. pylori* — 20–40% больных ЛГ (частая колонизация *H. pylori* в теле желудка и наличие анти-*H. pylori*). 4% больных *H. pylori*-ассоциированным гастритом имеют признаки ЛГ (Wu T.T., Hamilton S.R., 1999);
- БК (часто ГГ);
- аденокарцинома (12,3% больных ЛГ);
- лимфома желудка (13,7% больных ЛГ);
- БМ — переходные формы от классического ЛГ до гипертрофического ЛГ;
- при трансплантации костного мозга или стволовых клеток.

Инфильтрация эпителия при ЛГ напоминает картины, постоянно наблюдаемые в тонкой кишке больных целиакией (Аруин Л.И., Исаков В.А. и др., 1998; Alsaigly N., Odze R. et al., 1996; De Giacomo C., Gianatti A. et al., 1994; Feeley K.M., Heneghan M.A., 1998). В связи с этим высказываются предположения о том, что ЛГ является проявлением целиакии (Wolber R., Owen D. et al., 1990). Действительно, ЛГ был диагностирован у 45% больных целиакией, что в 10 раз чаще, чем у больных всеми формами ХГ. Содержание ИЭЛ в тонкой кишке было почти таким же, как и в желудке — 47,2 и 46,5/100 эпителиоцитов (Wolber R.A., Owen D., 1990; Karttunen T.J. Niemela S., 1990; Wolber R., Owen D., 1990). В то же время ассоциированный с целиакией ЛГ, как правило, не характеризуется эндоскопической картиной вариолоформного гастрита (Karttunen T.J. Niemela S., 1990). Кроме того, он отличается преимущественно антральной локализацией, в отличие от собственно лимфоцитарного гастрита, не ассоциированного с целиакией (Nayat M., Aroga D.S., 1999).

Поверхностную локализацию лимфоцитов связывают с действием глютена. Не исключено, что глютен может пассивно абсорбироваться слизистой

оболочкой желудка больных, чувствительных к глютену, вызывать иммунную реакцию, выражением которой и является ЛГ. Этому допущению не противоречит обстоятельство, что СОЖ, в отличие от слизистой оболочки тонкой кишки, предназначена не для абсорбции, а для секреции. Как известно, прямая кишка тоже секретирует слизь, но введение в нее глютена ведет к значительному увеличению числа ИЭЛ (Аруин Л.И., Исаков В.А. и др., 1998; Wolber R., Owen D., 1990).

Данные, полученные в последние годы и показавшие, что существует большое количество пациентов с субклиническими формами целиакии или даже только с предрасположенностью к ней (Fergusson A., Arranz E., 1993), позволили по-новому взглянуть на ее связь с ЛГ. Так, при обследовании группы из 22 больных ЛГ оказалось, что у 4 из них имелась атрофия ворсинок ДПК и выявлялись антиэндомизимальные антитела, у 11 с помощью лактулозо-маннитольного теста обнаружено нарушение всасывания в тонкой кишке, что не наблюдалось ни у одного больного в контрольной группе из 20 человек с другими формами ХГ (Lynch D.A. F., Sobala G.M. et al., 1995). При назначении аглютенной диеты больным с атрофией ворсинок ДПК улучшались и гистологические показатели. В желудке исчезали эрозии и уменьшалось число ИЭЛ (Alsaigli N., Odze R. et al., 1996; Lynch D.A. F., Sobala G.M. et al., 1995). Все это позволило авторам говорить о ЛГ как об особой форме «диффузной лимфоцитарной энтеропатии». По их представлениям, целиакия — заболевание кишки, которое сопровождается характерным лимфоцитозом желудка, лимфоцитарный же гастрит — заболевание желудка, сопровождающееся лимфоцитозом кишки и нарушением всасывания.

Все это, по их мнению, и объясняет многообразие клинических форм патологии. В редких случаях целиакия и классический лимфоцитарный (вариоформный) гастрит сосуществуют. Однако являются эти два состояния извращенной иммунной реакцией на глютен и его компоненты или на совершенно различные антигены, еще предстоит установить.

В последнее время более детально было исследовано участие *H. pylori* в патогенезе лимфоцитарного гастрита. Высказано предположение, что возникновение такого гастрита является особым иммунным ответом на указанную инфекцию (Dixon M.F., Wyatt J.I. et al., 1988; Nayat M., Aroga D.S., 1999). Действительно, у больных ЛГ в слизистой оболочке желудка выявляется *H. pylori*, однако с частотой значительно меньшей, чем у больных хроническим активным гастритом (35,7–75 против 91% и более) (Muller H., Rappel S. et al., 2001; Niemela S., Karttunen T.J., 1995; Wu T.T., Hamilton S.R., 1999). Вместе с тем антитела к *H. pylori* в крови пациентов встречались настолько часто, что это дало основание считать данную инфекцию тем антигеном, который ответствен за возникновение лимфоцитарного гастрита.

Длительные (более 10 лет) наблюдения показали, что у всех больных ЛГ на протяжении указанного периода персистировал, *H. pylori* выявлялась в биоптатах у 78% обследованных, а антитела к ней — у 100%. Интересно, что в этих случаях поражалось преимущественно тело желудка, а не антральный отдел. Обнаружено увеличение степени воспаления и активности гастрита, а также выраженности кишечной метаплазии в теле желудка, что было достоверно

числе в участках эрозий (Аруин Л.И., Исаков В.А. и др., 1998) (см. рис. 7.15 на цветной вклейке). При помощи иммунного окрашивания установлено, что ИЭЛ являются исключительно Т-лимфоцитами и имеют CD8⁺ цитотоксический и супрессорный фенотип. В собственной пластинке СОЖ преобладают CD3⁺ и CD4⁺ Т-лимфоциты и плазматические клетки, но их число чрезвычайно вариабельно (Dixon M.F., 2000; Feeley K.M., Heneghan M.A. et al., 1998; Hayat M., Agora D.S., Dixon M.F. et al., 1999). Лимфоциты с характерным светлым ободком расположены группами только на валиках и поверхностной части ямок, в более глубоких отделах их нет (Аруин Л.И., Исаков В.А. и др., 1998).

О ЛГ можно говорить тогда, когда число лимфоцитов превышает 30/100 эпителиоцитов (при хеликобактерном гастрите 4–7/100). Поэтому ряд авторов относят подсчет ИЭЛ к дифференциально-диагностическому тесту, позволяющему с большой точностью распознавать ЛГ.

Этиология и патогенез лимфоцитарного гастрита неизвестны. В настоящее время существует несколько гипотез, суть которых сводится к наличию особой иммунной реакции на местное воздействие неизвестных антигенов. В настоящее время главенствует полиэтиологическая теория лимфоцитарного гастрита (Масв И.В., 2005):

- целиакия — до 45% у больных целиакией обнаруживается ЛГ (Wolber R.A., Owen D. et al., 1990);
- *H. pylori* — 20–40% больных ЛГ (частая колонизация *H. pylori* в теле желудка и наличие анти-*H. pylori*). 4% больных *H. pylori*-ассоциированным гастритом имеют признаки ЛГ (Wu T.T., Hamilton S.R., 1999);
- БК (часто ГГ);
- аденокарцинома (12,3% больных ЛГ);
- лимфома желудка (13,7% больных ЛГ);
- БМ — переходные формы от классического ЛГ до гипертрофического ЛГ;
- при трансплантации костного мозга или стволовых клеток.

Инфильтрация эпителия при ЛГ напоминает картины, постоянно наблюдаемые в тонкой кишке больных целиакией (Аруин Л.И., Исаков В.А. и др., 1998; Alsaigli N., Odze R. et al., 1996; De Giacomo C., Gianatti A. et al., 1994; Feeley K.M., Heneghan M.A., 1998). В связи с этим высказываются предположения о том, что ЛГ является проявлением целиакии (Wolber R., Owen D. et al., 1990). Действительно, ЛГ был диагностирован у 45% больных целиакией, что в 10 раз чаще, чем у больных всеми формами ХГ. Содержание ИЭЛ в тонкой кишке было почти таким же, как и в желудке — 47,2 и 46,5/100 эпителиоцитов (Wolber R.A., Owen D., 1990; Karttunen T.J. Niemela S., 1990; Wolber R., Owen D., 1990). В то же время ассоциированный с целиакией ЛГ, как правило, не характеризуется эндоскопической картиной вариолоформного гастрита (Karttunen T.J. Niemela S., 1990). Кроме того, он отличается преимущественно антральной локализацией, в отличие от собственно лимфоцитарного гастрита, не ассоциированного с целиакией (Hayat M., Agora D.S., 1999).

Поверхностную локализацию лимфоцитов связывают с действием глютена. Не исключено, что глютен может пассивно абсорбироваться слизистой

оболочкой желудка больных, чувствительных к глютену, вызывать иммунную реакцию, выражением которой и является ЛГ. Этому допущению не противоречит обстоятельство, что СОЖ, в отличие от слизистой оболочки тонкой кишки, предназначена не для абсорбции, а для секреции. Как известно, прямая кишка тоже секретирует слизь, но введение в нее глютена ведет к значительному увеличению числа ИЭЛ (Аруин Л.И., Исаков В.А. и др., 1998; Wolber R., Owen D., 1990).

Данные, полученные в последние годы и показавшие, что существует большое количество пациентов с субклиническими формами целиакии или даже только с предрасположенностью к ней (Fergusson A., Agranz E., 1993), позволили по-новому взглянуть на ее связь с ЛГ. Так, при обследовании группы из 22 больных ЛГ оказалось, что у 4 из них имелась атрофия ворсинок ДПК и выявлялись антиэндомизимальные антитела, у 11 с помощью лактулозо-маннитольного теста обнаружено нарушение всасывания в тонкой кишке, что не наблюдалось ни у одного больного в контрольной группе из 20 человек с другими формами ХГ (Lynch D.A. F., Sobala G.M. et al., 1995). При назначении аглютенной диеты больным с атрофией ворсинок ДПК улучшались и гистологические показатели. В желудке исчезали эрозии и уменьшалось число ИЭЛ (Alsaigli N., Odze R. et al., 1996; Lynch D.A. F., Sobala G.M. et al., 1995). Все это позволило авторам говорить о ЛГ как об особой форме «диффузной лимфоцитарной энтеропатии». По их представлениям, целиакия — заболевание кишки, которое сопровождается характерным лимфоцитозом желудка, лимфоцитарный же гастрит — заболевание желудка, сопровождающееся лимфоцитозом кишки и нарушением всасывания.

Все это, по их мнению, и объясняет многообразие клинических форм патологии. В редких случаях целиакия и классический лимфоцитарный (вариоформный) гастрит сосуществуют. Однако являются эти два состояния извращенной иммунной реакцией на глютен и его компоненты или на совершенно различные антигены, еще предстоит установить.

В последнее время более детально было исследовано участие *H. pylori* в патогенезе лимфоцитарного гастрита. Высказано предположение, что возникновение такого гастрита является особым иммунным ответом на указанную инфекцию (Dixon M.F., Wyatt J.I. et al., 1988; Hayat M., Arora D.S., 1999). Действительно, у больных ЛГ в слизистой оболочке желудка выявляется *H. pylori*, однако с частотой значительно меньшей, чем у больных хроническим активным гастритом (35,7–75 против 91% и более) (Muller H., Rappel S. et al., 2001; Niemela S., Karttunen T.J., 1995; Wu T.T., Hamilton S.R., 1999). Вместе с тем антитела к *H. pylori* в крови пациентов встречались настолько часто, что это дало основание считать данную инфекцию тем антигеном, который ответствен за возникновение лимфоцитарного гастрита.

Длительные (более 10 лет) наблюдения показали, что у всех больных ЛГ на протяжении указанного периода персистировал, *H. pylori* выявлялась в биоптатах у 78% обследованных, а антитела к ней — у 100%. Интересно, что в этих случаях поражалось преимущественно тело желудка, а не антральный отдел. Обнаружено увеличение степени воспаления и активности гастрита, а также выраженности кишечной метаплазии в теле желудка, что было достоверно

выше, чем в контрольной группе больных только хеликобактерным гастритом (Niemela S., Karttunen T.J. et al., 1995). На основании этих результатов авторы полагают, что *H. pylori* является наиболее вероятным кандидатом на роль антигена, стимулирующего ИЭЛ, и, таким образом, возбудителем лимфоцитарного гастрита. С этим, правда, согласны не все исследователи (Karttunen T.J., Niemela S., 1990).

В нескольких работах показано (Hayat M., Aroga D.S. et al., 1990; Makinen J.M., Niemela S. et al., 2003; Niemela S., Karttunen T.J. et al., 2001), что в большинстве случаев изолированный ЛГ связан с *H. pylori*, поскольку ЭТ способствует существенному снижению выраженности или редукции инфильтрации ИЭЛ СОЖ, уменьшению воспалительных изменений слизистой оболочки и ослаблению диспепсических симптомов.

Точке зрения о преобладающей роли *H. pylori* в этиопатогенезе лимфоцитарного гастрита противоречит то, что в активной форме он наблюдается и при отсутствии инфекции. Однако возможно и другое объяснение, устраивающее сторонников как «целиакической», так и «хеликобактерной» концепции. Вполне вероятно, что *H. pylori* запускает иммунопатологический процесс в слизистой оболочке желудка, изменяя ее реактивность к чужеродным антигенам у генетически предрасположенных индивидуумов. Видимо, это происходит путем увеличения экспрессии молекул класса II главного комплекса гистосовместимости на мембране эпителиоцитов (Solcia E., Ricci I., Sommi P. et al., 2000; Wee A., The M., Kang J.Y., 1992), так же как латентная целиакия демаскируется кишечной инфекцией и приводит к развернутой клинической картине заболевания у взрослых (Fergusson A., Arranz E., O. Mahomy S., 1993). Важен тот факт, что иммуноморфологические изменения при ЛГ отличаются от наблюдаемых при хеликобактерном гастрите. В слизистой оболочке желудка у больных ЛГ снижено содержание IgM плазмоцитов, но увеличено количество IgG и IgE клеток (Haot J., Berger F., Andre C. et al., 1989), экспрессия β_2 -микроглобулина поверхностным эпителием у них выше, чем при *H. pylori*-ассоциированном гастрите (Kushima R., Borhard F., 1996).

Любопытно, что у большинства больных ЛГ инфекция *H. pylori* была обнаружена только при помощи одного положительного серологического теста, в то время как гистологически и с помощью дыхательного уреазного теста она не была найдена (Hayat M., Aroga D.S. et al., 1999). Некоторые исследователи предположили, что в этом случае микроорганизм может персистировать в небольшом количестве и существовать в различных, в том числе и кокковых, формах. Теоретически такой иммунный ответ может быть генетически детерминированным, поскольку большинство пациентов с изолированным ЛГ обладают ассоциированными с целиакией аллелями HLA DQB1 *0201 (Dixon M.F., 2000; Domagk D., Avenhaus W., Ullerich H. et al., 2001).

Инфекция и воспаление вызывают приобретение HLA-DR желудочным эпителием, и клетки становятся способны к антигенному изменению. Имеются сообщения, что степень экспрессии HLA-DR в фовеолярном эпителии значительно выше при *H. pylori*-ассоциированном гастрите, чем при лимфоцитарном (Kushima R., Borhard F., 1996). Однако существует точка зре-

ния, объясняющая определенное несоответствие приведенных выше данных, заключающееся в том, что начальный *H. pylori*-ассоциированный гастрит может сопровождаться супрессией или даже удалением инфекции и приобретением способности СОЖ нести антигенный материал, возможно, связанный с глютенем. Одним из вероятных объяснений элиминации микроорганизма является механизм комплемент-зависимого разрушения эпителия, включающийся после фиксации экспрессированных молекул главного комплекса гистосовместимости I класса на мембране эпителиоцитов с антигенами *H. pylori*. В последнее время появилось мнение, что некоторые внутриклеточные аутоантигены, по молекулярной структуре подобные вирусным антигенам, играют роль в патогенезе лимфоцитарного гастрита. Эти аутоантигены могут появляться на фоне не только персистенции *H. pylori*, но и теоретически возможной вирусной инфекции (Kushima R., Borhard F., 1996).

Остается также неясной связь лимфоцитарного гастрита с БМ и лимфомой желудка. Нет ответа на вопрос — является БМ фазой развития или следствием ее прогрессирования? Почему у каждого третьего больного лимфомой желудка встречается ЛГ?

Скорее всего, ЛГ следует расценивать как заболевание, в основе которого лежат глубокие нарушения иммунной системы слизистых оболочек, а *H. pylori*, глютен являются одними из главных, но, видимо, далеко не единственными реализующими агентами, которые вызывают проявление и прогрессирование основных морфологических и клинических симптомов заболевания (рис. 7.16). В этом свете становится понятно, почему эрадикация *H. pylori* и аглютенная диета приводят к уменьшению выраженности инфильтрации ИЭЛ в слизистой оболочке желудка.

Лечение. При наличии инфекции *H. pylori* показана ЭТ (см. гл. 8 и рис. 7.17 на цветной вклейке). При отсутствии признаков хеликобактериоза хороший эффект дают аглютенная диета и ИПП (Perardi S., Todros L., Musso A. et al., 2000).

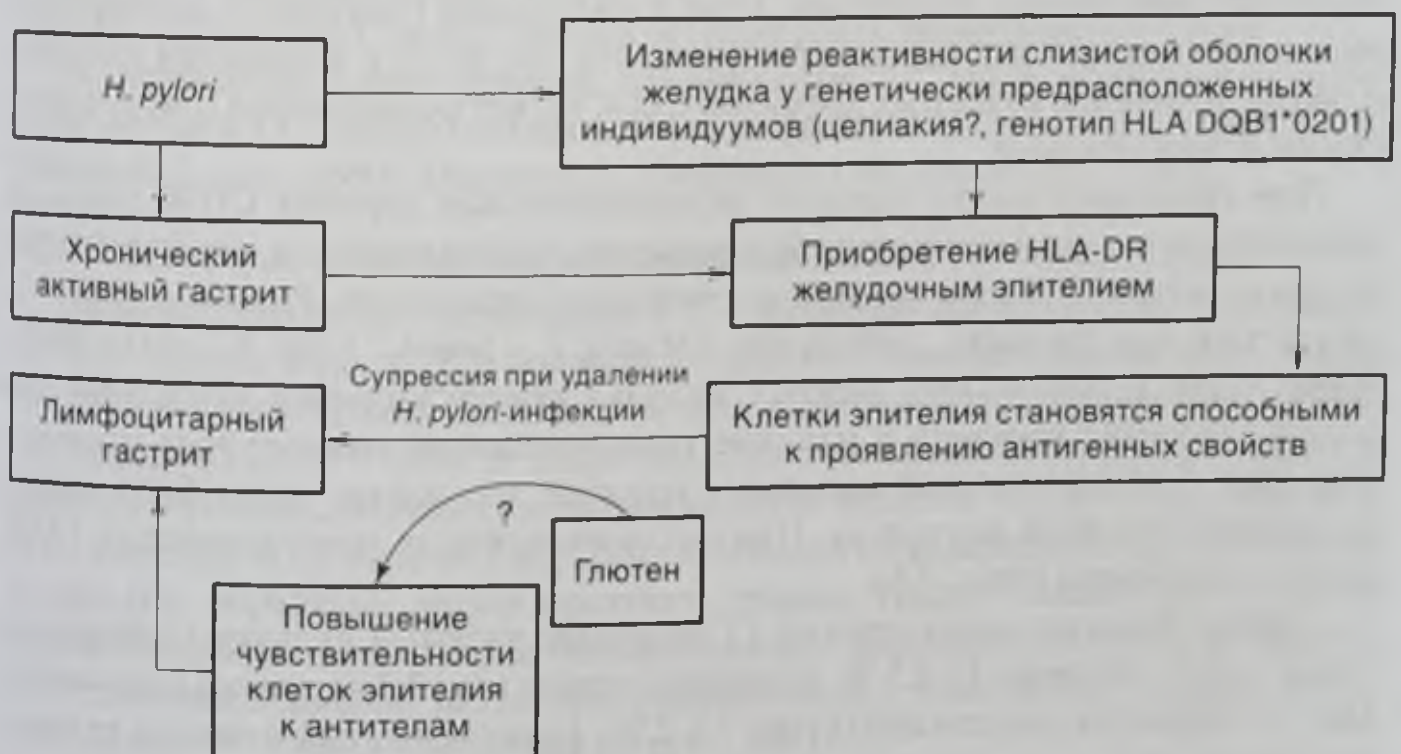


Рис. 7.16. Этиопатогенез лимфоцитарного гастрита

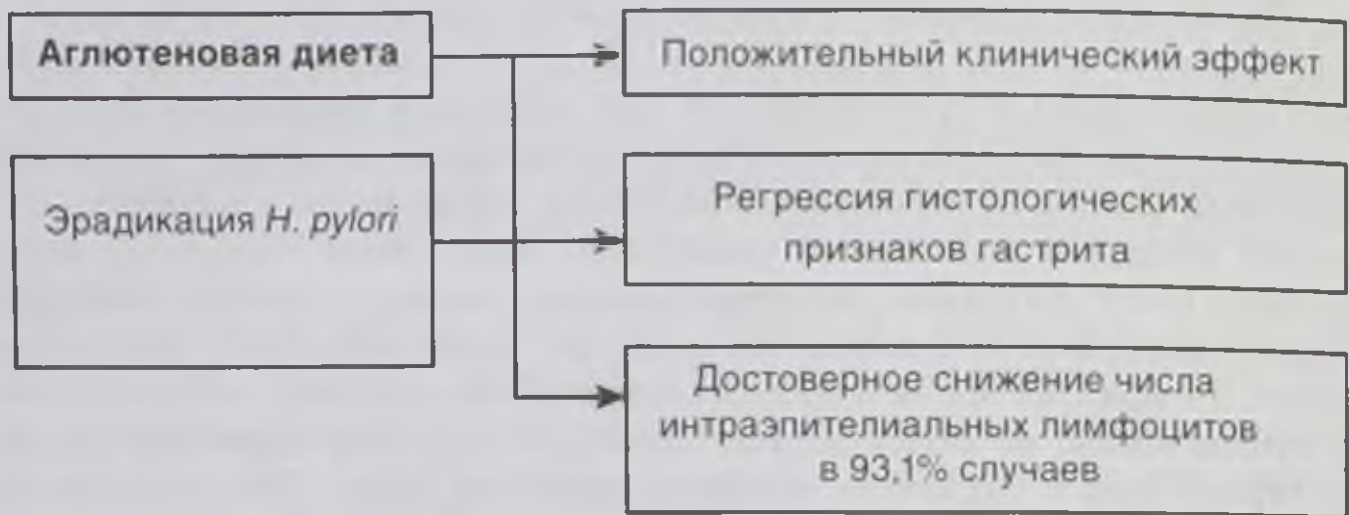


Рис. 7.17. Лечение лимфоцитарного гастрита (по Muller H., Volkholz H., Stolte M., 2001; Niemela S. et al., 2001; Makinen J.M. et al., 2003 с добавлениями)

7.3.6.3. Гранулематозный гастрит

Гранулематозный гастрит (ГГ) — собирательное понятие, объединяющее большое количество патологических процессов воспалительного происхождения разной природы, сопровождающихся образованием характерных эпителиоидноклеточных гранул, иногда с примесью гигантских многоядерных клеток, в собственной пластинке слизистой оболочки.

Несмотря на то что в большинстве случаев причины гранулематозного поражения СОЖ удастся выяснить с помощью тщательного комплексного инструментально-морфологического исследования, все же имеют место примеры, когда причина образования гранул неясна (идиопатический ГГ) (Shapiro J.L., Goldblum J.R., Petras R.E., 1996).

Клиническо-эндоскопические признаки ГГ неспецифичны, и их особенности связаны с основной патологией. Симптоматика ГГ может быть представлена симптомами диспепсии. При локализации гранул в привратнике возможна клиническая картина гастропареза (см. гл. 5) с явлениями тошноты и рвоты, а наличие язвенных дефектов СОЖ может осложняться геморрагическими осложнениями.

При гранулематозном гастрите эндоскопическая картина СОЖ довольно разнообразна — от неизмененной слизистой, поверхностного, атрофического гастрита до диффузного эрозивно-язвенного поражения. Размеры дефектов слизистой, как правило, небольшие (Maeng L., Lee A., Choi K. et al., 2004). Чаще всего в дистальных отделах желудка обнаруживается утолщение его стенки, сужение просвета и наличие трансмуральных неказеозных гранул (см. рис. 7.18 на цветной вклейке), которые визуально могут быть схожи со злокачественной опухолью. Причин, вызывающих гранулематоз, в СОЖ достаточно много (табл. 7.5).

Среди инфекционных причин ГГ наиболее частыми являются туберкулез (см. 7.3.5.3), сифилис (7.3.5.2), хеликобактериоз (см. 7.3.4), микоз (гистоплазмоз) и паразиты (анизакидоз) (см. 7.1.2.2). Гранулемы, связанные с хеликобактериозом, часто локализуются в слизистой оболочке антрального отдела

желудка в непосредственной близости от пораженных желудочных желез (Maeng L., Lee A., Choi K. et al., 2004).

Таблица 7.5. Типы гранулематозного хронического гастрита

Инфекционный
Туберкулез
Сифилис
Болезнь Уиппла
Хеликобактериоз
Гистоплазмоз
Мукормикоз
Бластомикоз
Анизакидоз
Неинфекционный
Болезнь Крона
Саркоидоз
Гранулематоз Вегенера и другие васкулиты
Ассоциированные с опухолями (аденокарцинома, лимфома)
Эозинофильная гранулема (подобная аналогичному поражению легких, кости)
Ксантогранулема
Саркоидоподобные гранулемы у кокаиновых наркоманов
При наличии инородных тел (шовный материал, пища, и т.п.)
Идиопатический

Инородные тела, такие как шовный материал, нередко могут послужить причиной неинфекционной истории развития гранулематоза. Значительно реже гранулематоз может сопровождать опухолевый процесс, явления, связанные с неоплазией СОЖ. Гранулемы обнаруживаются вблизи аденокарциномы (Maeng L., Lee A., Choi K. et al., 2004; Shigematsu H., Kurita A., Omura Y. et al., 1999) или лимфомы (Leach I.H., MacLennan K.A., 1990; Asakawa H., Tsuji M., Tokumine Y. et al., 2001) в регионарных лимфатических узлах.

Из неинфекционных причин, вызывающих ГГ, чаще всего (более половины случаев ГГ) следует назвать БК и саркоидоз (Ectors N.L., Dixon M.F., Geboes K.J. et al., 1993; Shapiro J.L., Goldblum J.R., Petras R.E., 1996).

7.3.7.3.1. Гранулематозный гастрит, ассоциированный с болезнью Крона

Распространенность хронического ГГ, ассоциированного с БК, составляет 10–15%. Кроме того, у 70% больных выявляются явления распространенного гастрита с характерным воспалительным перигландулярным инфильтратом, состоящим из CD68⁺, CD3⁺ и Т-клеток. Подобные явления также наблюдаются у детей и взрослых, больных язвенным колитом (Parente F., Cucino S., Bollani S. et al., 2000; Xin W., Greenson J.K., 2004). Несмотря на редкость поражения желудка при БК, поражение может протекать тяжело, трудно поддаваться лечению и сопровождаться серьезными осложнениями (желудочно-кишечные свищи), свойственными данной патологии (Yamamoto T., Allan R.N., Keighley M.R., 1999; Grubel P., Choi Y., Schneider D. et al., 2003).

Согласно современным представлениям болезнь Крона (БК) — это мульти-системное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся неспе-

ифическим гранулематозным трансмуральным воспалением с сегментарным поражением любого отдела ЖКТ, а также развитием внекишечных и системных осложнений с поражением суставов, глаз, кожи, и слизистых оболочек [Воробьев Г.И., Халиф И.Л., 2008; Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению БК у взрослых (проект), 2012]. В последнее время прослеживается тенденция к росту заболеваемости и распространенности БК, что обуславливает клиническое значение данной патологии (Burisch J., Munkholm P., 2013).

Преимущественной локализацией патологического процесса при БК является дистальный отдел тонкой кишки и проксимальный отдел толстой кишки. До 50% всех пациентов с БК имеют поражение подвздошной и толстой кишки. У 30% больных воспаление ограничивается терминальными отделами подвздошной кишки (Jess T., Riis L., Vind I. et al., 2007; Sands V.E., Siegel C.A., 2010).

Вовлечение в патологический процесс верхних отделов ЖКТ, и в первую очередь желудка (см. рис. 7.19 на цветной вклейке) и ДПК, является редкостью и, как правило, ассоциировано с сопутствующим поражением нижних отделов ЖКТ (van Hogezaand R.A., Witte A.M. et al., 2001; Sands V.E., Siegel C.A., 2010; Lee E.L., Feldman M., 2010). Однако в случае изолированной гастродуоденальной формы болезни Крона (ГДБК) данный клинический вариант заболевания может создать существенные трудности для интерниста на пути верификации диагноза. Действительно, ввиду неспецифичности симптоматики ГДБК в рамках дифференциального поиска необходимо исключение целого ряда заболеваний желудка и ДПК (эрозивно-язвенные поражения, ассоциированные с инфекцией *H. pylori*, НПВП-гастропатия, БМ, СЗЭ, саркоидоз, туберкулез и другие формы ГГ), что нередко опосредует постановку некорректных диагнозов и соответственно неадекватную тактику терапии (Kefalas C.H., 2003; Sands V.E., Siegel C.A., 2010).

В различных работах частота выявления ГДБК варьирует от 0,5 до 7% (Fielding J.F., Toye D.K. et al., 1970; Wagtmans M.J., Verspaget H.W. et al., 1997; Fenoglio-Preiser C.M. et al., 1999; Reynolds H.L., Jr, Stellate T.A., 2001; Banerjee S., Peppercorn M.A., 2002). Данная клиническая форма БК наблюдается у мужчин и женщин в практически равной пропорции, с соотношением 1,2:1 (Banerjee S., Peppercorn M.A., 2002). Возраст манифестации заболевания варьирует в широких пределах. При этом случаи ГДБК были отмечены как у взрослых, так и у детей (Kefalas C.H., 2003). Средний возраст манифестации заболевания — третий и четвертый десяток жизни (Banerjee S., Peppercorn M.A., 2002).

Все случаи ГДБК можно подразделить на изолированное поражение желудка или сочетанное поражение желудка и ДПК. В свою очередь, изолированная локализация БК в желудке выявляется менее чем в 0,07% случаев (Ingle S.V., Hinge C.R. et al., 2013). Более того, на данный момент существует лишь несколько документированных случаев изолированной желудочной формы БК у взрослых, и отсутствуют таковые случаи у пациентов детского возраста (Ingle S.V., Hinge C.R. et al., 2013).

Этиология БК остается неизвестной. Тем не менее результаты крупных полногеномных ассоциативных исследований, проведенных к настоящему

времени, существенно расширили наши представления о механизмах развития рассматриваемого заболевания (Barrett J.C., Hansoul S. et al., 2008; Lee Y.H., Song G.G., 2012).

На текущий момент представляется, что генетически детерминированные нарушения врожденного иммунитета, ассоциированные с альтерацией процесса рекогниции молекулярных структур кишечной микробиоты (мутации гена *NOD2/CARD15*) и аутофагии (мутации генов *ATG16L1* и *IRGM*), являются важнейшим этапом патогенеза БК. По всей видимости, именно данные дефекты играют роль специфических триггеров иррациональной активации компонентов адаптивного иммунитета ЖКТ с преимущественной поляризацией иммунного ответа по Th₁ и Th₁₇ типу и последующим развитием воспалительного процесса (Cho J.H., 2008; Marcuzzi A., Bianco A.M., Girardelli M. et al., 2013; Конович Е.А., Халиф И.Л., Шапина М.В., 2013).

Текущие данные об ассоциации конкретных мутаций с ГДБК весьма ограничены. Лишь по результатам одного исследования Н.Е. Mardini и соавт. (2005) известно, что среди трех основных мутаций гена *NOD2/CARD15* (G908R, R702W и L1007P), ассоциированных с БК, только L1007P имеет корреляционную связь с риском развития ГДБК (ОШ: 5,8; 95% ДИ: 2,6–10,8) (Mardini H.E., Gregory K.J. et al., 2005).

Ген *NOD2/CARD15* кодирует цитозольный белок NOD2, который является внутриклеточным паттерн-распознающим рецептором, связывающим мурамил-дипептид (Girardin S.E. et al., 2003, Grimes C.L. et al., 2012). Последний представляет собой компонент бактериального пептидогликана стенок грамположительных и грамотрицательных бактерий (Grimes C.L. et al., 2012). Молекула белка NOD2 состоит из двух CARD-доменов, одного нуклеотид-связующего домена (NBD) и области лейцин-обогащенного повторного мотива (LRR), которая и является доменом рекогниции мурамил-дипептида (Ogura Y. et al., 2001). Белок NOD2 экспрессируется преимущественно в иммунокомпетентных клетках, таких как макрофаги, дендритные клетки, а также в клетках Панета (Lala S. et al., 2003). Последние являются специализированными клетками тонкой кишки, вырабатывающими антибактериальные вещества — α -дефензины (Ayabe T. et al., 2000).

Перечисленные выше мутации гена *NOD2/CARD15* затрагивают регион рекогниции мурамил-дипептида — LRR, нарушая привязку мурамил-дипептида к белку NOD2 (Yamamoto S., Ma X., 2009). По одной из распространенных на сегодняшний день гипотез, мутации гена *NOD2/CARD15* не только приводят к нарушению распознавания мурамил-дипептида, а также к снижению продукции α -дефензимов клетками Панета (см. рис. 7.20 на цветной вклейке) (Lala S. et al., 2003, Маев И.В., Андреев Д.Н., 2014). Так, у пациентов с БК, ассоциированной с мутацией гена *NOD2/CARD15*, экспрессия α -дефензинов HD5 снижена примерно на 50% (Wehkamp J. et al., 2004, 2005). Такие изменения могут привести к изменению гомеостаза взаимоотношений макроорганизма и кишечной микробиоты (Biswas A. et al., 2010). Сниженный протективный потенциал приводит к качественному и количественному изменению микробиотического состава с увеличением количества как патогенных, так и комменсальных бактерий, что опосредует их транслока-

цию в собственную пластинку слизистой оболочки с последующей активацией адаптивного иммунитета с участием антигенпрезентирующих клеток (АПК) и Т-лимфоцитов (Strober W. et al., 2011; Maev I.V., Andreev D.N., 2014).

У большинства пациентов с ГДБК отсутствуют типичные клинические признаки поражения желудка и ДПК (Loftus E.V., 2002; Ingle S.B., Hinge C.R. et al., 2013). Наиболее частым симптомом ГДБК является боль в животе в области эпигастрия, часто возникающая в постпрандиальный период и обычно купирующаяся при приеме пищи или антацидов (Nugent F.W., Roy M.A., 1989; Burakoff R., 2001; Loftus E.V., 2002). К другим нередким симптомам ГДБК относят выраженную потерю массы тела, тошноту, иногда сопровождающуюся рвотой, и анорексию (табл. 7.6) (Rutgeerts P., Onette E. et al., 1980; Loftus E.V., 2002). Вышеперечисленные симптомы могут быть ошибочно интерпретированы как признаки ЯБЖ и ДПК, ассоциированной с *H. pylori*, или побочного действия лекарственной терапии. В ряде случаев при ГДБК могут возникать мелена и кровавая рвота, указывающие на развитие острого желудочно-кишечного кровотечения (Loftus E.V., 2002).

Таблица 7.6. Клинические проявления гастродуоденальной формы болезни Крона (адаптировано из Vanerjee S., Peppercorn M.A., 2003)

Частые	Редкие
Боль в эпигастрии. Тошнота/рвота. Потеря массы тела. Раннее насыщение. Анорексия. Вздутие живота. Отрыжка	Анемия. Изжога. Диарея. Каловая рвота. Рвота кровью. Мелена

Необходимо помнить, что у ряда пациентов ГДБК может манифестировать с внекишечных проявлений, характерных для любой клинической формы БК. Как правило, это артрит или артралгия, увеит, первичный склерозирующий холангит, гангренозная пиодермия и в редких случаях остеопороз (Ott C., Schölmerich J., 2013). В этом случае постановка правильного диагноза является сложной задачей, и верификация диагноза может растянуться на неопределенный срок.

Наиболее частым осложнением клинического течения ГДБК является обструкция привратника желудка (пилоростеноз), вызванная образованием стриктуры. В данном случае клиническая картина заболевания будет характеризоваться выраженной и длительной болью в животе, ассоциированной с тошнотой и рвотой. Помимо этого, у пациентов с ГДБК нередко развиваются желудочно-кишечные свищи (Ruffolo C., Angriman I. et al., 2005). Примерно у трети пациентов с этим типом свищей выявляется классическая клиническая триада: диарея, каловая рвота и потеря массы тела (Pichney L.S., Fantry G.T., Graham S.M. et al., 1992). В литературе также описаны случаи формирования желудочно-селезеночных, двенадцатиперстно-толстокишечных, двенадцатиперстно-билиарных, двенадцатиперстно-кожных и двенадцатиперстно-панкреатических свищей (Gary E.R., Tremaine W.J. et al., 1989; Isaacs K.L., 2002).

Диагностика ГДБК базируется на клинических, рентгенологических, эндоскопических и морфологических данных, а также на исключении других более распространенных патологических состояний гастродуоденальной зоны.

Рентгенологические исследования при ГДБК обычно демонстрируют диагностические находки, схожие с дистальными формами БК:

- линейные и афтозные язвенные дефекты;
- утолщенные складки слизистой;
- узловатость слизистой оболочки;
- стеноз;
- гипоперистальтика;
- искажение анатомической картины.

Редким, но классическим рентгенографическим признаком ГДБК является воронкообразная деформация пораженного антрального отдела желудка и луковицы ДПК, известная в зарубежной литературе как симптом «бараньего рога» (англ. ram's horn) (рис. 7.21, на цветной вклейке) (Levine M.S., 1987).

Эндоскопическое исследование желудка и ДПК с биопсией являются «золотым стандартом» диагностики ГДБК и нередко имеют решающее значение в верификации данного диагноза (Danzi J.T., Farmer R.G., 1976).

Результаты эндоскопического исследования, как правило, заключаются в выявлении отечной и рыхлой слизистой с участками гиперемии, утолщенных складок и язвенных дефектов, как афтозных, так и линейных. Стоит отметить, что, в отличие от пептических язвенных дефектов, язвы при ГДБК преимущественно линейные или серпигинозные, а не круглые и овальные. При изолированном поражении желудка при БК изъязвления и эрозии наиболее часто локализуются в антральном и препилорическом отделе органа (Ingle S.B., Hinge C.R. et al., 2013).

Еще одним распространенным и характерным, хоть и не строго специфичным, эндоскопическим признаком поражения ЖКТ при БК является узловатая структура слизистой оболочки (симптом «булыжной мостовой»), характеризующаяся чередованием островков сохранившейся слизистой оболочки с глубокими линейными продольными и поперечными язвенными дефектами (Ingle S.B., Hinge C.R. et al., 2013). В некоторых случаях разрастания на слизистой оболочке расположены на расстоянии друг от друга и имеют вид более крупных зерен, сосочков или бородавок, иногда одновременно представлены все варианты разрастания слизистой оболочки — бородавчатый гипертрофический гастрит.

Для исключения других патологий гастродуоденальной зоны рекомендуется проводить множественную биопсию из желудка и ДПК. Однако стоит отметить, что результаты морфологического исследования биоптатов при ГДБК обычно носят неспецифический характер, и их находки могут сильно варьировать (Ingle S.B., Hinge C.R. et al., 2013). Так, неказеозные гранулемы (см. рис. 7.19) наблюдаются в 5–83% биопсий желудка и ДПК при БК (Loftus E.V., 2002). Более того, подобные гранулемы могут наблюдаться при опухолях желудка, саркоидозе, туберкулезе, сифилисе, болезни Уиппла и многих других патологиях, ввиду чего выявление гранулематозного процесса в СОЖ не является специфичным именно для ГДБК (Fenoglio-Preiser C.M., Noffsinger A.E., 1999; Loftus E.V., 2002).

Дополнительными гистологическими особенностями, нередко выявляемыми при ГДБК, являются: отек слизистой оболочки, трансмуральное воспаление, крипт-абсцессы, лимфоидные агрегаты, аномальные ворсинки, а также явления локального фиброза (Halme L., Karkkainen P., 1996). Для гранулематозного ХГ, вызванного БК, характерны:

- неравномерная плотность инфильтрата (лимфоциты и плазматические клетки) собственной пластинки;
- выраженная инфильтрация в подслизистой основе;
- лимфоидные скопления (неполные гранулемы);
- гранулемы из эпителиоидных клеток, клеток Пирогова—Лангханса в окружении лимфоцитов¹;
- щелевидные язвы.

Возможны также атрофия желез, очаговая инфильтрация слизистой оболочки вблизи дна ямок. Для БК характерны локализация гранулем в области шеек или тела желез и прямой контакт с их эпителием. Лимфоидные скопления, фиброз и щелевидные язвы облегчают диагностику БК и в большинстве случаев позволяют провести дифференциальную диагностику с саркоидозом. Следует отметить, что удастся это далеко не всегда. При БК в желудке могут быть только единичные гранулемы без изъязвления и воспалительной инфильтрации. Дифференциальную диагностику затрудняет и то, что при обоих заболеваниях могут быть некоторые общие проявления, включающие гранулематоз печени.

Для туберкулезных гранулем специфичен казеозный распад, слияние гранулем и их гиалиноз.

При выявлении неспецифических результатов эндоскопии верхних отделов ЖКТ, а также гистологического исследования на пути верификации диагноза ГДБК важную роль может играть серологический анализ. В частности, недавние исследования позволили установить, что антитела к *Saccharomyces cerevisiae* могут быть использованы как дополнительный инструмент дифференциальной диагностики БК, в том числе и ГДБК (Ingle S.V., Hinge C.R. et al., 2013). Действительно, антитела к *Saccharomyces cerevisiae* обнаруживаются у 55–60% больных БК и только у 5–10% пациентов с другими заболеваниями ЖКТ (Li X., Conklin L., Alex P., 2008; Kuna A.T., 2013).

Лечение. На сегодняшний момент не существует ни одного проспективного рандомизированного контролируемого исследования по оценке эффективности какого-либо режима терапии у пациентов с ГДБК. Таким образом, рекомендации по лечению данной категории пациентов основаны на единичных неконтролируемых исследованиях и небольших сериях случаев эффективности терапии, описанных в литературе (Sands V.E., Siegel C.A., 2010; Lee E.L., Feldman M., 2012).

Согласно европейским рекомендациям по лечению БК, разработанным Четвертым конгрессом европейской организации по изучению язвенного колита и БК, при ГДБК наиболее успешной терапией может считаться назначение ингибиторов протонной помпы (ИПП), при необходимости в сочетании с системными глюкокортикоидами и азатиоприном/меркаптопурином.

¹ При БК в биоптатах гранулематозные клетки удается обнаружить только в 7–14% случаев.

Начальная фаза лечения активной ГДБК обычно включает ИПП и системные глюкокортикоиды (Miehsler W., Puspok A., 2001; Valori R.M., Cockel R., 1990). Однако далеко не все исследования, проведенные к настоящему времени, продемонстрировали индуцированную глюкокортикоидами ремиссию при активном течении заболевания (Nugent F.W. et al., 1977). Иммуносупрессоры, такие как азатиоприн и меркаптопурин, показали свою способность поддерживать индуцированную глюкокортикоидами ремиссию заболевания (Korelitz B.I., Adler D.J. et al., 1993). Соединения на основе 5-аминосалициловой кислоты обычно неэффективны при ГДБК, а в ряде случаев могут обострить симптоматику (Tremaine W.J., 2003).

Согласно рекомендациям Четвертого конгресса европейской организации по изучению язвенного колита и БК, инфликсимаб целесообразно рассматривать как альтернативу при рефрактерности ГДБК к другим видам лечения (Travis S.P., Stange E.F. et al., 2006). В одной серии случаев инфликсимаб показал себя успешно в лечении двух пациентов, не отвечавших на стандартную терапию, однако развитие рака легких у одного из них и хирургическое вмешательство у другого потребовали приостановки лечения (Grübel P., Choi Y. et al., 2003). В другом описанном в литературе клиническом случае у пациента, несмотря на прием преднизолона и ИПП два раза в сутки, продолжала прогрессировать симптоматика, и только лечение инфликсимабом привело к значительному улучшению в течение 1 нед (Firth M., Prather C., 2002).

В единичных случаях также сообщается об эффективности флутиказона, адалимумаба и такролимуса в индукции ремиссии ГДБК у пациентов, не ответивших на терапию ИПП и иммуносупрессорами (Sandborn W.J., 1997; Ibrahim S.H., Smyrk T.C., Faubion W.A., 2008).

Треть пациентов с ГДБК не отвечают на медикаментозную терапию и нуждаются в хирургическом вмешательстве (Marcello P.W., Schoetz D.J., 2001). Наиболее частыми показаниями для хирургического вмешательства являются непроходимость ДПК и рефракторная боль в животе язвенноподобного типа. Дополнительные показания для хирургического вмешательства включают массивное кровотечение из верхних отделов ЖКТ, стеноз привратника желудка и образование фистулы или абсцесса (Murray J.J., Schoetz D.J. et al., 1984).

До начала хирургического лечения все пациенты должны обязательно пройти рентгенологическое обследование, эндоскопическое исследование верхних отделов ЖКТ, а также колоноскопию для оценки распространенности БК и выявления ее осложнений, что позволит оптимально спланировать вид и объем хирургического вмешательства. Рецидивы после хирургического лечения часты и нередко требуют повторного оперативного вмешательства.

7.3.6.3.2. Гранулематозный гастрит, ассоциированный с саркоидозом

Гранулематозный антральный гастрит обнаруживается у 10% больных саркоидозом. Патологический процесс редко проявляется клинически, однако в некоторых случаях может сопровождаться эрозивно-язвенными дефектами СОЖ. Иногда при этом развивается фиброз, приводящий к деформации и стенозу привратника с явлениями нарушения желудочной эвакуации, подобно таковой

при опухолевом процессе (Fireman Z., Sternberg A., Yarchovsky Y. et al., 1997). Наблюдаются также кровотечения, сходные с БМ и язвой желудка. Правда, прямых причинно-следственных связей между изъязвлением и гранулематозом нет. По-видимому, формирование язвы обусловлено гиперкальциемией, характерной для саркоидоза. Подтверждается это тем, что соответствующая терапия довольно быстро приводит к заживлению язвы, несмотря на сохранение ГГ.

Имеются данные, что ГГ может быть единственным проявлением саркоидоза, предшествуя его генерализации. Более того, изолированный саркоидоз желудка может предшествовать диссеминированной стадии заболевания.

Саркоидоз — мультисистемное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся образованием в пораженных органах неказеозных эпителиоидноклеточных гранул (Чучалин А.Г., 2007). Гранулемы наиболее часто формируются в легких или в лимфатических узлах, однако перечень остальных мишеней саркоидоза довольно большой и охватывает практически все органы и системы (селезенка, печень, слюнные железы, глаза, сердце, кожа, мышцы, кости, ЖКТ, центральная и периферическая нервная система) (Iannuzzi M.C., Rybicki V.A., 2007; Маев И.В., Павлов Ч.С. и др., 2012; Маев И.В., Дичева Д.Т. и др., 2011).

Клинически-манифестное вовлечение ЖКТ в патологический процесс при саркоидозе выявляется менее чем у 1% больных с данной патологией (Akinyemi E., Rohewal U. et al., 2006; Nunes H., Bouvry D. et al., 2007). При этом среди органов ЖКТ желудок (как правило, антральный отдел) вовлекается в патологический процесс примерно в 10% случаев (Croxon S., Chen K., Davidson A., 1987; Lee E.L., Feldman M., 2010). Поражение ДПК является большой редкостью. Саркоидоз желудка (СЖ) может протекать как изолированная форма заболевания, однако чаще всего протекает в рамках генерализованного процесса с поражением легких, внутригрудных лимфатических узлов, глаз и кожи (Farman J., Ramirez G. et al., 1997).

Эпидемиологические данные относительно распространенности и заболеваемости саркоидоза весьма противоречивы ввиду низкой специфичности и чувствительности диагностических тестов и существенной вариабельности методов выявления данной патологии (Чучалин А.Г., 2007). Распространенность заболевания в мире составляет 16,5 на 100 000 среди мужского пола и 19 на 100 000 среди женского (Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н., 2013). Наиболее высокие показатели распространенности зарегистрированы в странах Северной Европы (Nunes H., Bouvry D., 2007). В России заболеваемость саркоидозом составляет 3–4 случая на 100 000 населения в год, а распространенность варьирует от 5,8 до 47 на 100 000 населения (Чучалин А.Г., 2007). Как правило, болезнь регистрируется в возрасте от 20 до 39 лет, в свою очередь, пик выявления СЖ приходится на 30–50 лет (Lee E.L., Feldman M., 2010).

На сегодняшний день этиология саркоидоза до сих пор является предметом дискуссий. Наиболее распространенная гипотеза заключается в том, что саркоидоз возникает у генетически предрасположенных людей после воздействия неизвестного внешнего агента (экологического, инфекционного характера), что и является триггером запуска характерного для данной

патологии иммунного ответа (Newman L.S., 2005). Факт развития саркоидоза у родственников больного заметно выше, чем в целом у популяции. Исследование генетической предрасположенности данного заболевания выявили определенные связи (Iannuzzi M.C., 2007; Spagnolo P., Grunewald J., 2013) с рядом полиморфизмов таких генов, как:

- гены, кодирующие молекулы главного комплекса гистосовместимости (*HLA-DRB1*);
- гены, задействованные в костимуляции активации Т-лимфоцитов (*BTNL2*);
- гены, задействованные в хемотаксисе моноцитов и лимфоцитов (*CCR2, CCR5*);
- гены, ответственные за выработку и рилизинг TNF- α и лимфотоксина А (*TNF α , LTA*);
- гены, участвующие в процессах активации апоптоза (*ANXA11*);
- гены, участвующие в синтезе ангиотензин-превращающего фермента (*ACE1*).

Однако истинный вклад вышеперечисленных генетических альтераций в генез саркоидоза до сих пор изучается (см. рис. 7.22 на цветной вклейке).

Формирование гранул преимущественно опосредовано активированными CD4⁺CD8⁺ Т-лимфоцитами (Т-хелперами) и мононуклеарными фагоцитами (моноциты, макрофаги) (Semenzato G., Bortoli M. et al., 2005). По неизвестной причине эти клетки аккумулируются в пораженной ткани, продуцируя повышенное количество цитокинов и медиаторов воспаления, впоследствии образуя неказеозные гранулемы, состоящие из эпителиоидных клеток, многоядерных гигантских клеток и лимфоцитов. Периферическая зона гранулемы представлена преимущественно CD8⁺ лимфоцитами, а центральная зона — CD4⁺ лимфоцитами. Ключевую роль в формировании гранулемы при саркоидозе отдают таким цитокинам, как TNF- α , INF γ , IL-2, IL-12, IL-18 (см. рис. 7.22 на цветной вклейке) (Müller-Quernheim J., Prasse A., Zissel G., 2012). Последующее фиброзирование гранулемы, вероятно, связано с локальным изменением продукции IL-4, IL-5 и увеличением экспрессии TGF- β , FGF2, IGF-1 (Salez F., Gosset P., 1998).

Саркоидоз является мультисистемной патологией, поэтому клинические проявления и степень их выраженности могут существенно варьировать. Как уже было сказано выше, вовлечение желудка обычно протекает на фоне поражения других органов. При этом в клинической картине могут превалировать респираторные симптомы (настойчивый сухой кашель, чувство дискомфорта, боль в груди) и симптомы, ассоциированные с поражением глаз (увеит, увеопаротит, ретинит) и кожи (пурпурные плотные бляшки, ознобленная волчанка) (Маев И.В., Пенкина Т.В. и др., 2012).

В большинстве случаев изолированный СЖ протекает латентно и развитие клинической симптоматики, как правило, ассоциировано с эрозированием и ульцерацией слизистой оболочки органа. При этом пациенты с СЖ обычно предъявляют жалобы на боль в эпигастрии, тошноту, рвоту и снижение массы тела (Vahid B., Spodik M., 2007). В ряде случаев заболевание может манифестировать с развития массивного кровотечения из верхних отделов ЖКТ (Munker M., Sharma O., 1987). По данным М.А. Chinitz и соавт., в серии

наблюдений пациентов с СЖ у 75% заболевание манифестировало болями в области эпигастрия и у 25% — кровотечением (Chinitz M.A., Brandt L.J., 1985). Клиническое течение СЖ может осложниться обструкцией привратника, ахлоргидрией и пернициозной анемией.

Диагностика. Изменения в клиническом анализе крови не являются специфичными — лейкопения, лимфопения, увеличение СОЭ. При рентгенологическом исследовании желудка СЖ может имитировать диффузную форму РЖ или БМ. Эндоскопическое исследование верхних отделов ЖКТ может выявить сужение дистальной половины желудка с препилорическими язвами или эрозиями, атрофию, толстые складки желудка с диффузными проявлениями в виде «булыжной мостовой» (Chinitz M.A., Brandt L.J. et al., 2003). В литературе также описаны случаи без явно выраженных изменений СОЖ (Chlumsky J., Krtek V., Chlumsky A., 1985).

Ключевое значение в постановке диагноза СЖ имеет гистологическая оценка гастробиоптатов больного. Однако стоит отметить, что результаты морфологического исследования при СЖ обычно носят неспецифический характер. Классические саркоидные неказеозные гранулемы в собственной пластинке СОЖ выявляются примерно в 40% всех случаев СЖ (см. рис. 7.23 на цветной вклейке) (Palmer E., 1968). В некоторых случаях такая неспецифическая микроскопическая картина может представлять определенные трудности в рамках дифференциальной диагностики СЖ с гастродуоденальной формой БК, туберкулеза и сифилиса желудка, а также изолированного, идиопатического ГГ (Inomata M., Ikushima S. et al., 2012).

Лечение. Традиционно клинические случаи латентного СЖ подлежат динамическому наблюдению без назначения терапии (Inomata M., Ikushima S. et al., 2012). В свою очередь, красугольным камнем в лечении клинически-активного СЖ является пероральная глюкокортикоидная (ГК) терапия (Inomata M., Ikushima S. et al., 2012). По данным E.C. Ebert и соавт., эффективность глюкокортикоидной терапии при СЖ достигает 66% (Ebert E.C., Kierson M., Hagspiel K.D., 2008).

Вторым компонентом лечения СЖ, особенно у пациентов с явно выраженной ульцерацией слизистой оболочки органа, являются ингибиторы протонной помпы (ИПП) (Ebert E.C., Kierson M., Hagspiel K.D., 2008). Более того, именно ИПП в большинстве случаев позволяют нивелировать выраженный болевой абдоминальный синдром у пациентов с СЖ в кратчайшие сроки (Inomata M., Ikushima S. et al., 2012).

Хирургическое лечение показано больным с массивным кровотечением из верхних отделов ЖКТ или стенозом привратника желудка.

7.3.6.3.3. Прочие причины гранулематозного гастрита

Появление гигантоклеточных гранул может быть обусловлено *инородными телами*, в том числе и остатками пищи, попадающими в стенку желудка в результате мелких травм слизистой оболочки. Гранулемы, связанные с инородными телами, находят в 10–29% гранулематозных гастритов. Клинического значения такие гранулемы не имеют. При паразитарных

поражениях желудка (анизакидоз, см. 7.1.2.2) вблизи гранулем нередко удается найти фрагменты паразитов.

При попадании в слизистую оболочку инородного тела вначале развивается демаркационное воспаление с участием макрофагов. В дальнейшем формируется гранулема. Следует отметить, что подобная реакция на редко встречающуюся оссификацию участков слизистой оболочки не наступает. Инородным телом, ведущим к грануляционной реакции СОЖ, могут быть также разрушенные собственные гладкие мышцы желудка.

Идиопатический ГГ обычно встречается у взрослых, но иногда его диагностируют и в детском возрасте. Термин «идиопатический», как правило, отражает как уровень ваших знаний, так и диагностические возможности. При этом нередко бывает важным даже не применение новых и тонких методик, а просто тщательный клинко-морфологический анализ. Ретроспективное исследование 42 больных ГГ, проведенное J. Shapiro и соавт., не оставило места для идиопатических форм. Авторы полагают, что если идиопатический ГГ и встречается, это — чрезвычайная редкость. Выявление кристаллического материала в гигантских клетках, наличие в них магния, алюминия и кремния позволяет предположить связь ГГ с приемом антацидов или каких-то токсических веществ.

Связь ГГ и инфекции H. pylori. J. Shapiro и соавт. (1990) считают, что в редких случаях воспалительная реакция, развившаяся на внедрение в слизистую оболочку желудка *H. pylori*, может сопровождаться формированием гранулем. Наличием *H. pylori* у больных с БК пытались объяснить диффузное воспаление, расцениваемое ранее как фон ГГ при данной патологии. В то же время обсеменение СОЖ *H. pylori* при БК встречается менее чем у 10% больных, хотя гастрит наблюдается у 32% больных, но он отличается от хеликобактерного гастрита отсутствием или минимальной активностью, невыраженным воспалением. Характерно, что чаще всего этот гастрит наблюдали у больных с активным течением БК.

Представляется интересным, хотя и не находит объяснения отсутствие фонового воспаления, несмотря на обсеменение *H. pylori* при саркоидозе.

Гранулематоз Вегенера — аутоиммунное гранулематозное воспаление стенок сосудов, захватывающее мелкие и средние кровеносные сосуды: капилляры, вены, артериолы и артерии, с вовлечением верхних дыхательных путей, глаз, почек, легких и органов пищеварения (33%). Причем поражение органов ЖКТ при гранулематозе Вегенера является фактором неблагоприятного исхода. Заболевание относится к системным некротизирующим васкулитам, при которых в крови определяются антинейтрофильные цитоплазматические антитела.

Основной признак гранулематоза Вегенера — фибриноидный некроз, который обнаруживают при многих состояниях, как связанных с васкулитом, так и не связанных с ним. Признаки васкулита и некротизирующие гранулематозные изменения обнаруживают также в биоптатах внутренних органов, в первую очередь легких. Скопление нейтрофильных микроабсцессов приводит к появлению «географического» некроза. Также обнаруживают гранулемы из палисадообразно расположенных клеток, рассеянные гигантские клетки и несформированные гранулемы.

Заболевание чаще всего манифестирует с поражения верхних дыхательных путей и глаз. Поражение желудка с развитием ГГ, как и других внутренних органов, обычно наступает позже. Истинному васкулиту обычно предшествует эозинофильный гастроэнтерит (Bailey M., Chapin W. et al., 1998). Приблизительно у трети пациентов возникает беспричинная боль в животе с последующей ишемией желудка и кишечника. В основе диагностики лежит определение специфических антител к нейтрофилам.

Лечение гранулематоза Вегенера должно быть как можно более ранним. При отсутствии лечения в первый год заболевания смертность достигает 80%. При заболевании показано применение гормональных препаратов (преднизолон, дексаметазон) в сочетании с цитостатиками [циклофосфамид (циклофосфан^а), азатиоприн] длительно и в больших дозах, под прикрытием ИПП. В случаях развития кровотечения или абсцедирования (формирования абсцессов) показано хирургическое лечение.

7.3.6.4. Коллагенозный гастрит

Коллагенозный гастрит описан в 1989 г. H.J. Freeman, J. Piersey и R. Raine. Этиология и патогенез заболевания неизвестны. Заболевание получило название по аналогии с коллагеновой спру и коллагеновым колитом, при которых наблюдается схожая морфологическая картина (Lagorce-Pages C., Fabiani B., 2001; Stancu M., De Petris G. et al., 2001). Предложено и групповое обозначение «коллагенозные воспалительные болезни ЖКТ».

Предполагается, что в основе заболевания лежит иммунная патология, приводящая к нарушению функции фибробластов собственной пластинки слизистой оболочки. Субэпителиальные отложения коллагена в собственной пластинке СОЖ связывают с изменениями обновления перикрипталых фибробластов. В норме они мигрируют и созревают параллельно с эпителием. Ускоренная дифференциация их может привести к избыточному отложению коллагена. Возможно, заболевание связано с генетической предрасположенностью. Отмечено, что в некоторых семьях коллагенозный колит развивается чаще.

Специфические клинические проявления коллагенозного гастрита отсутствуют.

Коллагенозный гастрит характеризуется отложением коллагена в виде фиброзных тяжей под поверхностным эпителием в собственной пластинке. Фиброзные тяжи нерегулярны и образованы сетью волокон толщиной 20–30 мкм. В поверхностном эпителии обнаруживаются очаговые дегенеративные изменения клеток, многоядерность ядер, повышенная инфильтрация МЭЛ и ацидофильными гранулоцитами (хронический воспалительный инфильтрат).

У детей и в молодом возрасте болезнь, как правило, ограничивается поражением желудка (нодулярная форма на эндоскопии) (Lagorce-Pages C., Fabiani B., 2001), у пожилых больных может распространяться и на кишечник.

Лечение. Определенный эффект дает устранение факторов риска — курения и приема некоторых лекарственных средств, в первую очередь НПВП и кислотосупрессивных средств. В ряде случаев эффективно применение антибиотиков (аргумент в пользу инфекционного происхождения болезни). Если

исключение указанных факторов риска не дает эффекта или они отсутствуют, то назначается противовоспалительная терапия (глюкокортикоиды).

7.3.6.5. Кистозный полипозный гастрит

Термин «кистозный полипозный гастрит» был предложен для обозначения изменений в зоне гастроэнтероанастомоза. К. Elster и соавт. (1977) выделили особый вид кист, который назвали «кисты желез тела желудка». Различают поверхностное и глубокое кистозное поражение желудка. При поверхностном процессе кисты располагаются в слизистой оболочке, при глубоком — в подслизистой основе. Происхождение последних связывают с повреждением стенки желудка при формировании соустья и последующим разрастанием желез.

Кисты СОЖ следует отнести к ретенционным. При массивной инфильтрации СОЖ устья желез сдавливаются и их опорожнение затрудняется, что и приводит к образованию кисты. При атрофическом гастрите происходит замещение главных и париетальных клеток слизистыми, секрет становится более густым и вязким, слизь скапливается в просвете желез и растягивает их. Рост внутрипросветного давления ведет к атрофии эпителия и прекращению секреции.

Кисты в СОЖ встречаются в 70% после резекции желудка по поводу рака и в 43% — по поводу ЯБЖ (Мандриков В. В., 2006).

Данные образования хорошо верифицируются гастроскопически, чаще имея вид множественных полипов (см. 11.5.2) с гладкой поверхностью и широким основанием. Изучение серийных срезов доказывает, что киста, как правило, одна, а лежащие рядом с ней более мелкие кисты не что иное, как ее дивертикулы, бухты. Кистозное поражение локализуется во всех отделах желудочных желез, но чаще в средней и нижней их части. При этом наиболее крупные кисты расположены в поверхностных отделах желез, мелкие — в глубоких. Иногда образования занимают всю толщину слизистой оболочки, выступая на ее поверхности.

Форма кист может быть почти круглой или овальной, но чаще она неправильная с многочисленными бухтообразными выступами.

Эпителий, выстилающий кисты, обычно соответствует виду (фундальные и пилорические) и отделу желез, в которых киста образовалась. Чаще всего эпителий идентичен ямочному. По типу эпителия выделяют кисты желудочные и выстланные метаплазированным тонко- и толстокишечным эпителием, а также эпителием, не секретизирующим слизь. Встречаются они при язве и РЖ, причем при раке кишечного типа преобладали кисты с метаплазированным эпителием. В некоторых кистах стенки местами вообще лишены эпителиальной выстилки из-за давления секрета, воспаления и дистрофии. Просвет таких кист может содержать густую ШИК-положительную слизь или белковые массы.

Воспалительные и дистрофические изменения возникают в эпителии поверхностно расположенных кист и, как правило, сочетаются с находящимися поблизости эрозиями эпителия. При этом полиморфно-клеточная инфильтрация распространяется на стенку кишки со стороны собственной

пластинки слизистой оболочки. Такие нагноившиеся кисты могут вскрыться на поверхности желудка или в глубину стенки, просвет их при этом спадается и киста подвергается облитерации. Однако чаще наступает регенерация поврежденного эпителия.

Полипозный гастрит хорошо выявляется прицельной биопсией.

Лечение хирургическое.

7.3.6.6. Гастрит кардиального отдела желудка

Кардиальный отдел желудка (см. гл. 1) занимает узкую полоску (10–20 мм) у входа в желудок. Гистологически слизистая оболочка кардии напоминает слизистую антрального отдела желудка. ХГ СОЖ кардиального отдела может быть следствием мультифокального хронического воспаления хеликобактерной этиологии (Goldblum J.R., Richter J.E. et al., 2002), подобно антральной локализации (Genta R.M., Hiihorman R.M., Graham D.Y., 1994). Аналогично развиваются явления атрофии и кишечной метаплазии (Voutilainen M., Farkkila M. et al., 1999), при этом метаплазия встречается примерно в 3% случаев (Goldblum J.R., Vicari J.J. et al., 1998). Существует мнение, что данные гистологические изменения могут являться короткосегментарной формой пищевода Барретта. Сообщалось как об общих признаках, так и отличиях, в частности, в цитокератинах 7 и 20 (Ormsby A.H., Vaezi M.F., Richter J.E. et al., 2000), вместе с тем четких гистологических и гистохимических критериев до настоящего времени не обнаружено (el-Zimaity H.M., Graham D.Y., 2006; Schilling D., Speithoff A., Rosenbaum A. et al., 2005).

Клинически гастрит кардии, как и другие формы ХГ, может протекать бессимптомно или проявляться признаками гастроэзофагеального рефлюкса.

Лечение соответствует форме гастрита. При хеликобактер-ассоциированной форме необходима ЭТ (см. гл. 8), при рефлюкс-гастрите — кислотная супрессия (ИПП) и гастропротекторы (алгинаты, антациды).

ЛИТЕРАТУРА

- Айзенбарт Д. Аутоиммунные полигландулярные синдромы. — Гл. 49 / Эндокринология / Под ред. Н. Лавин. — М.: Практика, 1999. — 1128 с.
- Аруин Л.И. *Helicobacter pylori*: каким образом один возбудитель вызывает разные болезни // Экспер. и клин. гастроэнтерол. — 2004. — № 1. — С. 36–41.
- Аруин Л.И. Из 100 инфицированных *Helicobacter pylori* рак желудка возникает у двоих. Кто они? // Экспер. и клин. гастроэнтерол. — 2004. — № 1 (Внеочеред. вып.). — С. 12–18.
- Аруин Л.И., Григорьев П.Я., Исаков В.А., Яковенко Э.П. Хронический гастрит. — Амстердам, 1993.
- Аруин Л.И., Исаков В.А. Лимфоцитарный гастрит / Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. — М.: Триада-Х, 1998. — С. 130–133.
- Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. — М.: Триада-Х, 1998. — С. 80–85, 272.
- Бабак О.Я. Желчный рефлюкс: современные взгляды на патогенез и лечение // Сучасна гастроентерологія. — 2003. — № 1 (11). — С. 28–30.

Бабак О.Я. Современные представления об оценке риска развития и профилактике рака желудка // Сучасна гастроентерологія. — 2009. — № 6. — С. 62–66.

Бабак О.Я., Фадеев Г.Д. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. — Киев: Интерфарма, 2000. — 175 с.

Баранская Е.К., Ивашкин В.Т. Клинический спектр предраковой патологии желудка // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2002. — № 3. — С. 7–14.

Бардычев М.С., Цыб А.Ф. Местные лучевые повреждения. — М.: Медицина, 1985 — 240 с.

Вахрушев Я.М., Никишина Е.В. Комплексное изучение патогенетических механизмов эрозивного поражения желудка и ДПК // Рос. гастроэнтерол. журн. — 1998. — № 3. — С. 22–29.

Волынец Г.В., Гаранжа Т.А., Сперанский А.И., и др. Этиологическая характеристика основных типов хронического гастрита у детей // Рус. мед. журн. Детская гастроэнтерология и нутрициология. — 2005. — Т. 13, № 18. — С. 1208–1214.

Воробьев Г.И., Халиф И.Л. Неспецифические воспалительные заболевания кишечника. — М.: Миклош, 2008.

Денисов Л.Е., Минушкин О.Н., Бурдина Е.Г. и др. Формирование групп риска по раку желудка // Кремлевская мед. — 1999. — № 1. — С. 13–17.

Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л. (ред.). Гастроэнтерология. Национальное руководство. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 704 с.

Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л. Хронический гастрит: современные представления, принципы диагностики и лечения // РМЖ. — 2001. — Т. 3, № 2. — С. 54–57.

Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Лапина Т.Л., Картавенко И.М. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2012. — Т. 22, № 3. — С. 80–92.

Исаков В.А. Молекулярно-генетические основы патогенности *Helicobacter pylori* // Рос. журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2002. — Т. 12, № 6. — С. 82–85.

Исаков В.А., Домарадский И.В. Хеликобактериоз. — М.: Медпрактика-М, 2003. — 412 с.

Калинин А.В. Хронический гастрит / Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение. — М.: Миклош, 2007. — С. 59–92.

Колесникова И.Ю. Клинико-функциональные варианты ЯБДПК в свете особенностей дуоденогастрального рефлюкса: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2009.

Конович Е.А., Халиф И.Л., Шапина М.В. Иммунопатогенез воспалительных заболеваний кишечника // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2013. — № 4. — С. 69–78.

Кудрявцева Л.В. *Helicobacter* spp.: виды, штаммы, патогенность для человека с позиций микробиолога // Доклад на 4-м съезде научного общества гастроэнтерологов России. — М., 5 февр. 2004.

Лапина Т.Л., Буеверов А.О. Горечь во рту: интерпретация гастроэнтеролога // Клинические перспект. в гастроэнтерол., гепатол. — 2013. — № 3. — С. 18–24.

Лапина Т.Л., Картавенко И.М. Урсодезоксихолевая кислота: влияние на слизистую оболочку верхних отделов желудочно-кишечного тракта // Рос. журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2007. — № 6. — С. 51–57.

Ливзан М.А., Кононов А.В., Мозговой С.И. Постэрадикационный период хронического гастрита, ассоциированного с инфекцией *Helicobacter pylori* // *Consilium Medicum*. — 2008. — № 8. — С. 15–20.

Ливзан М.А., Мозговой С.И., Кононов А.В. Гастрит после эрадикации *Helicobacter pylori* — простые следы или серьезные последствия? // *Леч. врач*. — 2011. — № 7. — С. 7–9.

Маев И.В., Дичева Д.Т., Лебедева Е.Г. Возможности антацидов в лечении хронического гастрита // *Экспер. и клин. гастроэнтерол.* — 2010. — № 10. — С. 87–92.

Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Н.Г., Кочетов С.А. Что мы знаем о хроническом гастрите // *Фарматека*. — 2011. — № 10. — С. 10–17.

Маев И.В., Орлов Л.Л., Нефедова Ю.В. Эрозивные поражения слизистой оболочки желудка // *Клин. мед.* — 1997. — № 6. — С. 57–61.

Маев И.В., Андреев Д.Н. Молекулярно-генетические механизмы развития болезни Крона // *Молекулярная медицина*. — 2014. — С. 21–27.

Маев И.В., Голубев Н.Н. Принципы диагностики и рациональной фармакотерапии хронического гастрита // *Рус. мед. журн. Болезни органов пищеварения*. — 2010. — № 28. — с. 1702–1706.

Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. и др. Современные аспекты клиники, диагностики и лечения саркоидоза // *Мед. вестн. МВД*. — 2013. — № 1. — С. 20–23.

Маев И.В., Дичева Д.Т., Пенкина Т.В., Андреев Д.Н. Поражение печени при саркоидозе: собственное клиническое наблюдение // *Consilium Medicum*. — 2011. — № 8. — С. 33–35.

Маев И.В., Зайратьянц О.В., Кучерявый Ю.А. Кишечная метаплазия слизистой оболочки желудка в практике гастроэнтеролога: современный взгляд на проблему // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* — 2006. — № 4. — С. 38–48.

Маев И.В., Павлов Ч.С., Дичева Д.Т., и др. Портальная гипертензия как клиническое проявление поражения печени при саркоидозе // *Клин. мед.* — 2012. — Т. 90, № 11. — С. 64–67.

Маев И.В., Пенкина Т.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. Генерализованный саркоидоз // *Клин. гепатол.* — 2012. — № 1. — С. 37–39.

Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н., Кочетов С.А. Эволюция представлений о диагностике и лечении инфекции *Helicobacter pylori* (по материалам консенсуса Маастрихт IV, Флоренция, 2010) // *Вестн. практического врача. Спецвыпуск*. — 2012. — № 1. — С. 23–30.

Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. и др. Современные аспекты диагностики и лечения инфекции *Helicobacter pylori* // *Мед. совет*. — 2012. — № 8. — С. 10–19.

Мозговой С.И., Яковлева Э.В., Лининг Д.А., Кононов А.В. Кишечная метаплазия слизистой оболочки желудка: классификация, методика детекции и сложности гистопатологической интерпретации с позиций современной практической гистохимии // *Экспер. и клин. гастроэнтерол.* — 2004. — № 1(Внеочеред. вып.). — С. 114–125.

Морозов И.А. *Helicobacter heilmannii* в патологии желудка и ДПК // *Арх. пат.* — 1999. — № 3. — С. 57–60.

Островський О.С., Мосійчук Л.М., Зак М.Ю., Гайдар Ю.А. Особливості морфологічних та гістотопографічних змін в слизовій оболонці шлунка у пацієнтів з хронічним атрофічним гастритом при хелікобактерній інфекції // *Гастроентерологія: Міжвід. зб.* — Дніпропетровськ, 2009. — Вип. 42. — С. 232–241.

- Пасечников В.Д., Чуков С.З. Ранний рак верхних отделов пищеварительного тракта // *Consilium Medicum*. — 2002. — Приложение «Диспепсия». — С. 13–18.
- Пиманов С.И., Лея М., Макаренко Е.В. Рекомендации консенсуса Маастрихт-4 по диагностике и лечению хеликобактерной инфекции: обсуждение на Европейской гастроэнтерологической неделе // *Consilium Medicum*. — 2012. — Т. 8, № 14. — С. 11–21.
- Пиманов С.И., Макаренко Е.В. Хронический гастрит: достижения и проблемы последнего десятилетия // *Клин. мед.* — 2005. — № 1. — с. 54–59.
- Потехин, с.Н. Саралов, Е.А. Борисова, И.Н. Портнова. Случай гастрита, ассоциированного с *H. heilmannii* // *Медицинский альманах. Гастроэнтерология*. — 2009. — № 1(6) март. — С. 79–80.
- Потрохова Е.А., Кононов А.В. Эволюция воспаления слизистой оболочки желудка у детей с *H. pylori*-ассоциированным гастритом в условиях эрадикации инфекта // *Экспер. и клин. гастроэнтерол.* — 2004. — № 1(Внеочеред. вып.). — С. 153–159.
- Рапопорт С.И. Гастриты: Пособие для врачей. — М.: Медпрактика-М, 2010. — 20 с.
- Рафальский В.В. Рекомендации Маастрихт IV: выбор схемы эрадикации в эру роста антибиотикорезистентности // *Вестн. практического врача. Спецвыпуск*. — 2012. — № 1. — С. 24–36.
- Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению болезни Крона у взрослых (проект) // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* — 2012. — № 6. — С. 66–82.
- Склянская О.А., Лапина Т.Л. Атрофический гастрит, вызванный *Helicobacter pylori*, как предраковое заболевание // *Арх. пат.* — 2004. — № 6. — С. 57–60.
- Сторонова О.А., Трухманов А.С. Практическому врачу о продолжительной интрагастральной рН-метрии. Пособие для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина — М.: Медпрактика-М, 2012. 16 с.
- Ушалева Л.А. Хромозэндоскопия как метод улучшения диагностики заболевания проксимального отдела желудочно-кишечного тракта: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2009.
- Чернин В.В. Хронический гастрит. — Тверь: Триада, 2006. — 304 с.
- Чернин В.В. Болезни пищевода, желудка и ДПК: Руководство для врачей. — М.: МИА, 2010. — 528 с.
- Циммерман Я.С. Хронический гастрит и язвенная болезнь. — Пермь, 2000. — 256 с.
- Чучалин А.Г. Респираторная медицина: Руководство / Под ред. А.Г. Чучалина. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — Т. 2. — 816 с.
- Яковенко Э.П., Иванов А.Н., Илларионова Ю.В., и др. Хронический гастрит: диагностика и лечение // *Фарматека*. — 2009. — № 8. — С. 50–54.
- Akinyemi E., Rohewal U., Tangorra M., Abdullah M. Gastric sarcoidosis // *J. Natl Med. Assoc.* — 2006. — Vol. 98, N 6. — P. 948–949.
- Akopyants N.S., Clifton S.W., Kersulyte D. et al. Analyses of the cag pathogenicity island of *Helicobacter pylori* // *Mol. Microbiol.* — 1998. — Vol. 28. — P. 37.
- Alsaigli N., Odze R., Goldman H. et al. Gastric and esophageal intraepithelial lymphocytes in pediatric celiac disease // *Am. J. Surg. Pathol.* — 1996. — Vol. 20. — P. 865–870.
- Alsolaiman M.M., Bakis G., Nazeer T. et al. Five years of complete remission of gastric diffuse large B cell lymphoma after eradication of *Helicobacter pylori* infection // *Gut*. — 2003. — Vol. 52. — P. 507–509.

Amieva M.R., El-Omar E.M. Host-bacterial interactions in *Helicobacter pylori* infection // *Gastroenterology*. — 2008. — Vol. 134. — P. 306e23.

Andersen L.P., Norgaard A., Holck S. et al. Isolation of a «*Helicobacter heilmannii*»-like organism from the human stomach // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* — 1996. — Vol. 15. — P. 95–96.

Annibale B., Di Giulio E., Caruana P. et al. The long-term effects of cure of *Helicobacter pylori* infection on patients with atrophic body gastritis // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2002. — Vol. 16. — P. 1723–1731.

Arnold C. Magen. Klinische Pathophysiologie / Hrsg. W. Siegenthaler, H.E. Blum. 9. Auflage. — Stuttgart; New York: Thieme, 2006. — S. 785–815.

Asaka M., Kato M., Takahashi S. et al. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection in Japan: 2009 revised edition // *Helicobacter*. — 2010. — Vol. 15. — P. 1e20.

Asaka M., Kato M., Kudo M. et al. Relationship between *Helicobacter pylori* infection, atrophic gastritis and gastric carcinoma in a Japanese population // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 1995. — Vol. 7(Suppl.). — P. 7–10.

Asakawa H., Tsuji M., Tokumine Y. et al. Gastric T-cell lymphoma presenting with epithelioid granulomas mimicking tuberculosis in regional lymph nodes // *J. Gastroenterol.* — 2001. — Vol. 36. — P. 190.

Atherton J.C., Cao P., Peek R.M. Jr. et al. Mosaicism in vacuolating cytotoxin alleles of *Helicobacter pylori*. Association of specific vacA types with cytotoxin production and peptic ulceration // *J. Biol. Chem.* — 1995. — Vol. 270. — P. 17771.

Atten M., Altar B., Teopengco E. et al. Gastric syphilis: A disease with multiple manifestations // *Am. J. Gastroenterol.* — 1994. — Vol. 89. — P. 2227.

Ayabe T., Satchell D.P., Wilson C.L. et al. Secretion of microbicidal alpha-defensins by intestinal Paneth cells in response to bacteria // *Nat Immunol.* — 2000. — Vol. 1. — P. 113–118.

Azuma T., Ito S., Sato F. et al. The role of the HLA-DQA1 gene in resistance to atrophic gastritis and gastric adenocarcinoma induced by *Helicobacter pylori* infection // *Cancer*. — 1998. — Vol. 82. — P. 1013–1018.

Bailey M., Chapin W. et al. The effects of vasculitis on the gastrointestinal tract and liver // *Gastroenterol. Clin. North Am.* — 1998. — Vol. 27. — P. 747–782.

Banerjee S., Peppercorn M.A. Inflammatory bowel disease. Medical therapy of specific clinical presentations // *Gastroenterol. Clin. North Am.* — 2002. — Vol. 31. — P. 185–202.

Banerjee S., Peppercorn M.A. Gastrointestinal Crohn's disease // *Proc. Bayl. Univ. Med. Cent.* — 2003. — Vol. 16, N 2. — P. 147–151.

Barrett J.C., Hansoul S., Nicolae D.L. et al. Genome-wide association defines more than 30 distinct susceptibility loci for Crohn's disease // *Nat. Genet.* — 2008. — Vol. 40. — P. 955–962.

Barrett S.P., Riordon A., Toh B.H. et al. Homing and adhesion molecules in autoimmune gastritis // *J. Leukoc. Biol.* — 2000. — Vol. 67. — P. 169–173.

Basso D., Zambon C.F., Letley D.P. et al. Clinical relevance of *H. pylori* cagA and vacA gene polymorphisms // *Gastroenterology*. — 2008. — Vol. 135. — P. 91e9.

Beales I.L., Calam J. Interleukin 1 beta and tumour necrosis factor alpha inhibit acid secretion in cultured rabbit parietal cells by multiple pathways // *Gut*. — 1998. — Vol. 42. — P. 227.

Bechi P., Amorosi A., Mazzanti R. et al. Short-term effects of bile diversion on postgastrectomy gastric histology // *Dig. Dis. Sci.* — 1988. — Vol. 33. — P. 1288.

Bechi P., Amorosi A., Mazzanti R. et al. Gastric histology and fasting bile reflux after partial gastrectomy // *Gastroenterology*. — 1987. — Vol. 93. — P. 335.

Benson C.: Disease due to the *Mycobacterium avium* complex in patients with AIDS: Epidemiology and clinical syndrome // *Clin. Infect. Dis.* — 1994. — Vol. 18. — P. S218.

Berardi R. Abdominal actinomycosis // *Surg. Gynecol. Obstet.* — 1990. — Vol. 149. — P. 257.

Berthrong M., Fajardo L.F. Radiation injury in surgical pathology. II. Alimentary tract // *Am. J. Surg. Pathol.* — 1981. — Vol. 5. — P. 153.

Bertuccio P., Praud D., Chatenoud L. et al. Dietary glycemic load and gastric cancer risk in Italy // *Br. J. Cancer*. — 2009. — Vol. 100. — P. 558e61.

Betterle C., Dal Pra C., Mantero F., Zanchetta R. Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction // *Endocr. Rev.* — 2002. — Vol. 23, N 3. — P. 327–364.

Biswas A., Liu Y.J., Hao L. et al. Induction and rescue of Nod2-dependent Th1-driven granulomatous inflammation of the ileum // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. — 2010. — Vol. 107, N 33. — P. 14739–14744.

Blaser M.J., Atherton J.C. *Helicobacter pylori* persistence: biology and disease // *J. Clin. Invest.* — 2004. — Vol. 113. — P. 321.

Bockus H.L. Syphilis and the stomach // *Gastroenterology*. 3rd ed. / Ed. H.L. Bockus. — Philadelphia: W.B. Saunders, 1974. — P. 1041.

Bode G., Vergani G. *Helicobacter pylori* stimulates proliferation of Morris hepatoma (MH 1 Cl 7795) cells // *Acta Gastroenterol. Belg.* — 1993. — Vol. 56. — P. 69.

Bonnet F., Neau D., Viallard J.F. et al. Clinical and laboratory findings of cytomegalovirus infection in 115 hospitalized non-immunocompromised adults // *Ann. Med. Interne (Paris)*. — 2001. — Vol. 152. — P. 227.

Brody J.M., Miller D.K., Zeman R.K. et al. Gastric tuberculosis: a manifestation of acquired immunodeficiency syndrome // *Radiology*. — 1986. — Vol. 159. — P. 347.

Burakoff R. Gastrointestinal Crohn's disease // *Advanced Therapy of Inflammatory Bowel Disease* / Eds T.M. Bayless, S.B. Hanauer. — Hamilton, Ontario: B.C. Decker, 2001. — P. 421–423.

Burisch J., Munkholm P. Inflammatory bowel disease epidemiology // *Curr. Opin. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 29, N 4. — P. 357–362.

Butz W.C., Watts J.C., Rosalez-Quintana S., Hicklin M.D. Erosive gastritis as a manifestation of secondary syphilis // *Am. J. Clin. Pathol.* — 1975. — Vol. 63. — P. 895.

Camargo M.C., Yopez M.C., Ceron C. et al. Age at acquisition of *Helicobacter pylori* infection: Comparison of two areas with contrasting risk of gastric cancer // *Helicobacter* — 2004. — Vol. 9. — P. 262–270.

Capella C., Fiocca R., Cornaggia M. et al. Autoimmune gastritis // *Gastritis* / Eds D. Graham, R.M. Genta, M.F. Dixon. — Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 1999. — P. 79.

Capelle L.G., De Vries A.C., Haringsma J. et al. The staging of gastritis with the OLGA system by using intestinal metaplasia as an accurate alternative for atrophic gastritis // *Gastrointest. Endosc.* — 2010. — Vol. 71. — P. 1150e8.

Carlson A.P., Chan J.W.H., Ketai L.H., Demarest G.B. Emphysematous gastritis in a severely burned patient: Case report and literature review // *J. Trauma*. — 2007. — Vol. 62. — P. 765–767.

Caruso M.L., Fucci L. Histological identification of *Helicobacter pylori* in early and advanced gastric cancer // *J. Clin. Gastroenterol.* — 1990. — Vol. 12. — P. 601–602.

Cherney C., Chutuape A., Fikrig M. Fatal invasive gastric mucormycosis occurring with emphysematous gastritis: Case report and literature review // *Am. J. Gastroenterol.* — 1999. — Vol. 94. — P. 252.

Chia J.K.S., Chia A.Y. Chronic fatigue syndrome is associated with chronic enterovirus infection of the stomach // *J. Clin. Pathol.* — 2008. — Vol. 61. — P. 43–48.

Chinitz M.A., Brandt L.J., Kusaka K. et al. Spontaneously identified gastric sarcoidosis: A report of three cases // *J. Int. Med. Res.* — 2003. — Vol. 31. — P. 239.

Chinitz M.A., Brandt L.J., Frank M.S. et al. Symptomatic Sarcoidosis of the Stomach // *Dig. Dis. Sci.* — 1985. — Vol. 30. — P. 682–688.

Chlumsky J., Krtek V., Chlumská A. Sarcoidosis of the stomach. Endoscopic diagnosis and possibilities of conservative treatment // *Hepatoastroenterology.* — 1985. — Vol. 32. — P. 255–257.

Cho J.H. The genetics and immunopathogenesis of inflammatory bowel disease // *Nat. Rev. Immunol.* — 2008. — Vol. 8, N 6. — P. 458–466.

Choi Y-L., Han J.J., Lee D.K. et al. Gastric syphilis mimicking adenocarcinoma: A case report // *J. Korean Med. Sci.* — 2006. — Vol. 21. — P. 559–562.

Cieslak T.J., Mullett C.T., Puntel R.A., Latimer J.S. Menetrier disease associated with cytomegalovirus infection in children: report of two cases and review of the literature // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 1993. — Vol. 12. — P. 340.

Clemente C.M., Caramori C.A., Padula P., Rodrigues M.A. Gastric cryptosporidiosis as a clue for the diagnosis of the acquired immunodeficiency syndrome // *Arq. Gastroenterol.* — 2000. — Vol. 37. — P. 180–182.

Clyne M., Dillon P., Daly S. et al. *Helicobacter pylori* interacts with the human single-domain trefoil protein TFF1 // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* — 2004. — Vol. 101. — P. 7409.

Corley D., Lindeman N., Ostroff J. Survival with early diagnosis of invasive gastric mucormycosis in a heart transplant patient [letter] // *Gastrointest. Endosc.* — 1997. — Vol. 46. — P. 452.

Correa P., Fontham E.T., Bravo J.C. et al. Chemoprevention of gastric dysplasia: randomized trial of antioxidant supplements and anti-*Helicobacter pylori* therapy // *J. Natl Cancer Inst.* — 2000. — Vol. 92. — P. 1881e8.

Correa P. A human model of gastric carcinogenesis // *Cancer Res.* — 1988. — Vol. 48. — P. 3554–3560.

Correa P. The biological model of gastric carcinogenesis // *IARC Sci. Publ.* — 2004. — Vol. 157. — P. 301–310.

Correa P., Fontham E.T.H., Bravo J.C. et al. Chemoprevention of gastric dysplasia: randomised trial of antioxidant supplements and anti-*Helicobacter pylori* therapy // *J. Natl Cancer Inst.* — 2000. — Vol. 92. — P. 1881–1888.

Correa P. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: state of the art // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* — 1996. — Vol. 5. — P. 477–481.

Correa P., Haenszel W., Cuello C. et al. Gastric precancerous process in a high-risk population: cohort follow-up // *Cancer Res.* — 1990. — Vol. 50. — P. 4737–4740.

Cover T.L., Tummuru M.K., Cao P. et al. Divergence of genetic sequences for the vacuolating cytotoxin among *Helicobacter pylori* strains // *J. Biol. Chem.* — 1994. — Vol. 269. — P. 10566.

Cox G.E., Wilson J.D., Brown P.: Protothecosis: a case of disseminated algal infection // *Lancet.* — 2. — Vol. 379. — P. 1974.

Croxon S., Chen K., Davidson A. Sarcoidosis of the stomach // *Digestion.* — 1987. — Vol. 38. — P. 193.

D'Elios M.M., Appelmelk B.J., Amedei A. et al. Gastric autoimmunity: the role of *Helicobacter pylori* and molecular mimicry // Trends Mol. Med. — 2004. — Vol. 10. — P. 316.

Danesh J. *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer: systematic review of the epidemiological studies // Aliment. Pharmacol. Ther. — 1999. — Vol. 13. — P. 851–856.

Danzi J.T., Farmer R.G., Sullivan B.H. Jr, Rankin G.B. Endoscopic features of gastroduodenal Crohn's disease // Gastroenterology. — 1976. — Vol. 70. — P. 9–13.

Davenport H.W. Destruction of the gastric mucosal barrier by detergents and urea // Gastroenterology. — 1968. — Vol. 54. — P. 175.

De Block C.E.M., De Leeuw I.H., Van Gaal L.F. Autoimmune gastritis in Type 1 diabetes: A clinically oriented review // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2008. — Vol. 93, N 2. — P. 363–371.

De Giacomo C., Gianatti A., Negrini R. et al. Lymphocytic gastritis: a positive relationship with celiac disease // J. Pediatr. — 1994. — Vol. 124. — P. 57–62.

De Vries A.C., van Grieken N.C., Looman C.W. et al. Gastric cancer risk in patients with premalignant gastric lesions: a nationwide cohort study in the Netherlands // Gastroenterology. — 2008. — Vol. 134. — P. 945e52.

Dempsey D.T., Mercer D.W., Deb B. et al. Adaptive cytoprotection of gastric surface epithelial cells against injury by physiologic concentrations of bile acid // Surgery. — 1990. — Vol. 108. — P. 348.

Dixon M.F., Genta R., Yardley J. et al. Classification and grading of gastritis // Am. J. Surg. Pathol. — 1996. — Vol. 20. — P. 1161–1181.

Dixon M., Neville P., Mapstone N. et al. Bile reflux gastritis and Barrett's esophagus: Further evidence of a role for duodenogastroesophageal reflux? // Gut. — 2001. — Vol. 49. — P. 359–363.

Dixon M.F. Unusual forms of gastric inflammation and their relationship to *Helicobacter pylori* infection. Lymphocytic gastritis // *Helicobacter pylori*. Basic Mechanisms to Clinical Cure / Eds R.H. Hunt, G.N.J. Tytgat. — Dordrecht etc., Kluwer Academic Publishers, 2000. — P. 221–223.

Dixon M.F., Genta R.M., Yardley J.H., Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney system. International Workshop on the Histopathology of gastritis, Houston 1994 // Am. J. Surg. Pathol. — 1996. — Vol. 20. — P. 1161–1181.

Dixon M.F., Wyatt J.I., Burke D.A., Rathbone B.J. Lymphocytic gastritis: relationship to *Campylobacter pylori* infection // J. Pathol. — 1988. — Vol. 154. — P. 125–132.

Dixon M.F., O'Connor H.J., Axon A.T.R. et al. Reflux gastritis—distinct histological entity? // J. Clin. Pathol. — 1986. — Vol. 39. — P. 524.

Dogliani C., De Boni M., Cielo R. et al. Gastric giardiasis // J. Clin. Pathol. — 1992. — Vol. 45. — P. 964.

Domagk D., Avenhaus W., Ullerich H. et al. *Helicobacter pylori* negative gastric ulcerations associated with celiac disease at first presentation // Z. Gastroenterol. — 2001. — Vol. 39, N 7. — P. 529–532.

Eastwood G.L. Effect of pH on bile salt injury to mouse gastric mucosa. A light — and electron-microscopic study // Gastroenterology. — 1975. — Vol. 68. — P. 1456.

Eaton K.A., Suerbaum S., Josenhans C. et al. Colonization of gnotobiotic piglets by *Helicobacter pylori* deficient in two flagellin genes // Infect. Immun. — 1996. — Vol. 64. — P. 2445.

Ebert E.C., Kierson M., Hagspiel K.D. Gastrointestinal and hepatic manifestations of sarcoidosis // Am. J. Gastroenterol. — 2008. — Vol. 103, N 12. — P. 3184–3192.

Ectors N.L., Dixon M.F., Geboes K.J. et al. Granulomatous gastritis: a morphological and diagnostic approach // Histopathology. — 1993. — Vol. 23. — P. 55.

Eidt S., Stolte M. Prevalence of intestinal metaplasia in *Helicobacter pylori* gastritis // Scand. J. Gastroenterol. — 1994. — Vol. 29. — P. 607–610.

El-Omar E.M., The importance of interleukin 1beta in *Helicobacter pylori* associated disease // Gut. — 2001. — Vol. 48. — P. 743–747.

El-Omar E.M., Rabkin C.S., Gammon M.D. et al. Increased risk of noncardia gastric cancer associated with proinflammatory cytokine gene polymorphisms // Gastroenterology. — 2003. — Vol. 124. — P. 1193e201.

el-Zimaity H.M., Graham D.Y. Cytokeratin subsets for distinguishing Barrett's esophagus from intestinal metaplasia in the cardia using endoscopic biopsy specimens // Am. J. Gastroenterol. — 2001. — Vol. 96. — P. 1378.

Emory T.S., Carpenter H.A., Gostout C.J., Sobin L.H. Atlas of gastrointestinal endoscopy & endoscopic biopsies. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, American Registry of Pathology, 2000.

Ernst P.B., Gold B.D. The disease spectrum of *Helicobacter pylori*: the immunopathogenesis of gastroduodenal ulcer and gastric cancer // Annu. Rev. Microbiol. — 2000. — Vol. 54. — P. 615.

Ernst P.B., Peura D.A., Crowe S.E. The translation of *Helicobacter pylori* basic research to patient care // Gastroenterology. — 2006. — Vol. 130. — P. 188.

Everhart J.E. Recent developments in the epidemiology of *Helicobacter pylori* // Gastroenterol. Clin. North Am. — 2000. — Vol. 29. — P. 559.

Farman J., Ramirez G., Rybak B. et al. Gastric sarcoidosis // Abdom. Imaging. — 1997. — Vol. 22. — P. 248–252.

Feeley K.M., Heneghan M.A., Stevens F.M., McCarthy C.F. Lymphocytic gastritis and coeliac disease: evidence of a positive association // J. Clin. Pathol. — 1998. — Vol. 51. — P. 207–210.

Fenoglio-Preiser C.M., Noffsinger A.E., Stemmermann O.N. et al. The nonneoplastic stomach // Gastrointestinal Pathology. 2nd ed. — Philadelphia: Lippincott; Raven, 1999. — P. 153–236.

Fergusson A., Arranz E., O'Mahomy S. Clinical and pathological spectrum of celiac disease — active, silent, latent, potential // Gut. — 1993. — Vol. 34. — P. 150–151.

Fichman S., Niv Y. Histological changes in the gastric mucosa after *Helicobacter pylori* eradication // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2004. — Vol. 16, N 11. — P. 1183–1188.

Fielding J.F., Toye D.K., Beton D.C. et al. Crohn's disease of the stomach and duodenum // Gut. — 1970. — Vol. 11. — P. 1001–1006.

Figueiredo C., Machado J.C., Pharoah P. et al. *Helicobacter pylori* and interleukin 1 genotyping: an opportunity to identify high-risk individuals for gastric carcinoma // J. Natl Cancer Inst. — 2002. — Vol. 94. — P. 1680e7.

Fireman Z., Sternberg A., Yarchovsky Y. et al. Multiple antral ulcers in gastric sarcoid // J. Clin. Gastroenterol. — 1997. — Vol. 24. — P. 97.

Firth M., Prather C. Unusual gastric Crohn's disease treated with infliximab-A case report // Am. J. Gastroenterol. — 2002. — Vol. 97. — P. S190.

Fischbach W., Malfertheiner P., Hoffmann J.C. et al. S3-guideline «*Helicobacter pylori* and gastroduodenal ulcer disease» of the German society for digestive and metabolic diseases (DGVS) in cooperation with the German society for hygiene and microbiology, society for pediatric gastroenterology and nutrition e. V., German society for rheumatology. AWMF-registration No. 021/001 // Z. Gastroenterol. — 2009. — Vol. 47. — P. 1230e63.

Fock K.M., Talley N., Moayyedi P. et al. Asia-Pacific consensus guidelines on gastric cancer prevention // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2008. — Vol. 23. — P. 351e65.

Ford A.C., Malfertheiner P., Giguere M. et al. Adverse events with bismuth salts for *Helicobacter pylori* eradication: systematic review and meta-analysis // World J. Gastroenterol. — 2008. — Vol. 48. — P. 7361–7370.

Forman D., Newell D.G., Fullerton F. et al. Association between infection with *Helicobacter pylori* and risk of gastric cancer: Evidence from a prospective investigation // Br. Med. J. — 1991. — Vol. 302. — P.1302–1305.

Fox J.G., Wang T.C. Inflammation, atrophy, and gastric cancer // J. Clin. Invest. — 2007. — Vol. 117. — P. 60.

Freedman N.D., Abnet C.C., Leitzmann M.F. et al. A prospective study of tobacco, alcohol and the risk of esophageal and gastric cancer subtypes // Am. J. Epidemiol. — 2007. — Vol. 165. — P. 1424e33.

Fuccio L., Zagari R.M., Eusebi L.H. et al. Meta-analysis: can *Helicobacter pylori* eradication treatment reduce the risk for gastric cancer? // Ann. Intern. Med. — 2009. — Vol. 151. — P. 121e8.

Furuta T., El-Omar E.M., Xiao F. et al. Interleukin 1beta polymorphisms increase risk of hypochlorhydria and atrophic gastritis and reduce risk of duodenal ulcer recurrence in Japan // Gastroenterology. — 2002. — Vol. 123. — P. 92.

Fyfe B., Poppiti R., Lubin J. et al. Gastric syphilis — primary diagnosis by gastric biopsy: Report of four cases // Arch. Pathol. Lab. Med. — 1993. — Vol. 117. — P. 820.

Gao L., Nieters A., Brenner H. Cell proliferation-related genetic polymorphisms and gastric cancer risk: systematic review and meta-analysis // Eur. J. Hum. Genet. — 2009. — Vol. 12. — P. 1658e67.

Gary E.R., Tremaine W.J., Banks P.M., Nagorney D.M. Isolated Crohn's disease of the stomach // Mayo Clin. Proc. — 1989. — Vol. 64. — P. 776–779.

Gebert B., Fischer W., Weiss E. et al. *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin inhibits T lymphocyte activation // Science. — 2003. — Vol. 301. — P. 1099.

Genta R.M. Can atrophic gastritis be diagnosed in the presence of *Helicobacter pylori* infection? // *Helicobacter pylori*. Basic Mechanisms to Clinical Cure / Eds R.H. Hunt, G.N.J. Tytgat. — Dordrecht; Boston; London: Kluwer Academic Publishers, 2000. — P. 229–237.

Genta R.M., Hiihorman R.M., Graham D.Y. The gastric cardia in *Helicobacter pylori* infection // Hum. Pathol. — 1994. — Vol. 25. — P. 915.

Girardin S.E., Boneca I.G., Viala J. et al. Nod2 is a general sensor of peptidoglycan through muramyl dipeptide (MDP) detection // J. Biol. Chem. — 2003. — Vol. 278. N 11. — P. 8869–8872.

Gobert A.P., McGee D.J., Akhtar M. et al. *Helicobacter pylori* arginase inhibits nitric oxide production by eukaryotic cells: a strategy for bacterial survival // Proc. Natl Acad. Sci. USA. — 2001. — Vol. 98. — P. 13844.

Goldblum J.R., Richter J.E., Vaezi M. et al. *Helicobacter pylori* infection, not gastroesophageal reflux, is the major cause of inflammation and intestinal metaplasia of gastric cardiac mucosa // Am. J. Gastroenterol. — 2002. — Vol. 97. — P. 302.

Goldblum J.R., Vicari J.J., Falk G.W. et al. Inflammation and intestinal metaplasia of the gastric cardia: the role of gastroesophageal reflux and *H. pylori* infection // Gastroenterology. — 1998. — Vol. 114. — P. 633.

Gonelli A., Boccia S., Boni M. et al. Human herpes virus 7 is latent in gastric mucosa // J. Med. Virol. — 2001. — Vol. 63. — P. 277.

Graham D.Y., Opekun A.R., Yamaoka Y. et al. Early events in proton pump inhibitor-associated exacerbation of corpus gastritis // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2003. — Vol. 17, N 2. — P. 193–200.

Grimes C.L., Ariyananda Lde Z., Melnyk J.E., O'Shea E.K. The innate immune protein Nod2 binds directly to MDP, a bacterial cell wall fragment // *J. Am. Chem. Soc.* — 2012. — Vol. 134, N 33. — P. 13535–13537.

Grubel P., Choi Y., Schneider D. et al. Severe isolated Crohn's-like disease of the gastroduodenal tract // *Dig. Dis. Sci.* — 2003. — Vol. 48. — P. 1360.

Guerrero A.F., Straight T.M., Eastone J., Spooner K. Gastric syphilis in a HIV-infected patient // *AIDS Patient Care STDS.* — 2005. — Vol. 19. — P. 281–285.

Gupta B., Mathew S., Bhalla S. Pyloric obstruction due to gastric tuberculosis — an endoscopic diagnosis // *Postgrad. Med. J.* — 1990. — Vol. 66. — P. 63.

Gutcow C.A., Schroder W., Holscher A.H. Barrett's esophagus: what is the poison — alkaline, biliary or acidic reflux? // *Dis. Esophagus.* — 2002. — Vol. 15. — P. 5–9.

Hackelsberger A., Miehlke S., Lehn N. et al. *Helicobacter pylori* eradication vs. Short term acid suppression; long term consequences for gastric body mucosa // *Gastroenterology.* — 1996. — Vol. 110. — P. A127.

Halme L., Arola J., Höckerstedt K., Lautenschlager I. Human herpesvirus 6 infection of the gastroduodenal mucosa // *Clin. Infect. Dis.* — 2008 Feb 1. — Vol. 46, N 3. — P. 434–439.

Halme L., Karkkainen P., Rautelin H. et al. High frequency of helicobacter negative gastritis in patients with Crohn's disease // *Gut.* — 1996. — Vol. 38. — P. 379–383.

Haot J., Berger F., Andre C. et al. Lymphocytic gastritis versus varioliform gastritis. A historical series revisited // *J. Pathol.* — 1989. — Vol. 158, N 1. — P. 19–22.

Haot J., Hamichi L., Wallez L., Mainguet P. Lymphocytic gastritis: a newly described entity: a retrospective endoscopic and histological study // *Gut.* — 1988. — Vol. 29. — P. 1258–1264.

Haot J., Jonret A., Willette M. et al. Lymphocytic gastritis — prospective study of its relationship with varioliform gastritis // *Gut.* — 1990. — Vol. 31. — P. 282–285.

Haot J., Wallez L., Jouret-Mourin A., Hardy N. La gastrite «a lymphocytes». Une nouvelle entite? // *Acta Endoscopica.* — 1985. — Vol. 15. — P. 187.

Hatakeyama M. Oncogenic mechanisms of the *Helicobacter pylori* CagA protein // *Nat. Rev. Cancer.* — 2004. — Vol. 4. — P. 688.

Hayat M., Arora D.S., Dixon M.F. et al. Effects of *Helicobacter pylori* eradication on the natural history of lymphocytic gastritis // *Gut.* — 1999. — Vol. 45, N 4. — P. 495–498.

Hayat M., Arora D.S., Wyatt J.I. et al. The pattern of involvement of the gastric mucosa in lymphocytic gastritis is predictive of the presence of duodenal pathology // *J. Clin. Pathol.* — 1999. — Vol. 52. — P. 815–819.

Hindupur S., Despotovic V. Gastric histoplasmosis // *Lancet Infect. Dis.* — 2006. — Vol. 6. — P. 60.

Hojo M., Miwa H., Ohkusa T. et al. Alteration of histological gastritis after cure of *Helicobacter pylori* infection // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2002. — Vol. 16. — P. 1923–1932.

Hong J., Elgart M.: Gastrointestinal complications of dermatomal herpes zoster successfully treated with famciclovir and lactulose // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 1998. — Vol. 38. — P. 279.

Hou L., El-Omar E.M., Chen J. et al. Polymorphisms in Th1-type cell-mediated response genes and risk of gastric cancer // *Carcinogenesis.* — 2007. — Vol. 28. — P. 118e23.

Hungermann D., Muller S., Spieker T. et al. Low prevalence of latently Epstein-Barr virus-infected cells in chronic gastritis // *Microsc. Res. Tech.* — 2001. — Vol. 53. — P. 409.

Iannuzzi M.C., Rybicki B.A., Teirstein A.S. Sarcoidosis // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — Vol. 357, N 21. — P. 2153–2165.

Iannuzzi M.C. Advances in the genetics of sarcoidosis // *Proc. Am. Thorac. Soc.* — 2007. — Vol. 4, N 5. — P. 457–460.

- Ibrahim S.H., Smyrk T.C., Faubion W.A. Treatment of isolated gastric Crohn's disease with inhaled corticosteroids // Case Rep. Gastroenterol. — 2008. — Vol. 2, N 3. — P. 363–368.
- Inagaki H., Kawai T., Miyata M. et al. Gastric syphilis: Polymerase chain reaction of treponemal in DNA pseudolymphomatous lesions // Hum. Pathol. — 1996. — Vol. 27. — P. 763.
- Ingle S.B., Hinge C.R., Dakhure S., Bhosale S.S. Isolated gastric Crohn's disease // World J. Clin. Cases. — 2013. — Vol. 1, N 2. — P. 71–73.
- Inomata M., Ikushima S., Awano N. et al. Upper gastrointestinal sarcoidosis: report of three cases // Intern. Med. — 2012. — Vol. 51, N 13. — P. 1689–1694.
- International Agency for Research on cancer. Anonymous live flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, France // IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risks Hum. — 1994. — Vol. 61. — P. 1–241.
- Isaacs K.L. Upper gastrointestinal tract endoscopy in inflammatory bowel disease // Gastrointest. Endosc. Clin. North Am. — 2002. — Vol. 12. — P. 451–462.
- Israel D.A., Peek R.M. Pathogenesis of *Helicobacter pylori*-induced gastric inflammation // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2001. — Vol. 15. — P. 1271–1290.
- Ito M., Haruma K., Kamada T. et al. *Helicobacter pylori* eradication therapy improves atrophic gastritis and intestinal metaplasia: a 5-year prospective study of patients with atrophic gastritis // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2002. — Vol. 16. — P. 1449–1456.
- Ito Y., Ikematsu Y., Yuzawa H. et al. Chronic gastric anisakiasis presenting as pneumoperitonium // Asian J. Surg. — 2007. — Vol. 30. — P. 67–71.
- Jakszyn P., Bingham S., Pera G. et al. Endogenous versus exogenous exposure to N-nitroso compounds and gastric cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-EURGAST) study // Carcinogenesis. — 2006. — Vol. 27. — P. 1497e501.
- Jaskietcicz K., Price S.K., Zak J., Loicrens H.D. Lymphocytic gastritis in nonulcer dyspepsia // Dig. Dis. Sci. — 1991. — Vol. 36. — P. 1079–1083.
- Jayalakshmi P., Soo-Hoo T., Goh K. et al. Disseminated histoplasmosis presenting as penile ulcer // Aust. N. Z. J. Med. — 1990. — Vol. 20. — P. 175.
- Jess T., Riis L., Vind I., et al: Changes in clinical characteristics, course, and prognosis of inflammatory bowel disease during the last 5 decades: A population-based study from Copenhagen, Denmark // Inflamm. Bowel Dis. — 2007. — Vol. 13. — P. 481–489.
- Jones B.V., Lichtenstein J.E. Gastric syphilis: radiologic findings // AJR Am. J. Roentgenol. — 1993. — Vol. 160. — P. 59.
- Jorge O. et al., *Helicobacter pylori* infection affects the expression of PCNA, p53, c-erbB-2 and Bcl-2 in the human gastric mucosa // Rev. Esp. Enferm. Dig. — 2003 Feb. — Vol. 95, N 2. — P. 97–104.
- Jung J.H., Choi H.J., Yoo J., Kang S.J. et al. Emphysematous gastritis associated with invasive gastric mucormycosis // J. Korean Med. Sci. — 2007. — Vol. 22. — P. 923–927.
- Kahaly G.J. Polyglandular autoimmune syndromes // Eur. J. Endocrinol. — 2009. — Vol. 161. — P. 11–20.
- Karttunen T., Niemela S. Campylobacter pylori and duodenogastric reflux in peptic ulcer disease and gastritis // Lancet. — 1988. — Vol. 1. — P. 118.
- Karttunen T., Niemela S., O'Connor H.J. et al. Campylobacter like organisms and reflux gastritis // J. Clin. Pathol. — 1986. — Vol. 39. — P. 531.
- Karttunen T.J., Niemela S. Lymphocytic gastritis and coeliac disease // J. Clin. Pathol. — 1990. — Vol. 43. — P. 436–437.
- Karvonen A.L., Lehtola J. Gastric mucosal erosions; a clinical history and findings and the possible role of herpes simplex infection in aetiology // Ann. Clin. Res. — 1983. — Vol. 15. — P. 137.

Kavalari R., Skok P., Kramberger K.G. Phlegmonous gastritis in a patient with rheumatoid arthritis // Wien. Klein. Wochenschr. — 2005. — Vol. 117. — P. 364.

Kim N., Lim S.H., Lee K.H. et al. Long-term effects of *Helicobacter pylori* eradication on intestinal metaplasia in patients with duodenal and benign gastric ulcers // Dig. Dis. Sci. — 2000. — Vol. 45. — P. 1754–1762.

Kinoshita Y., Tojo M., Yano T. et al. Cytomegalovirus mononucleosis--associated gastric ulcers in normal host // Gastroenterol. Jpn. — 1993. — Vol. 28, N 1. — P. 88–94.

Koga S., Watanabe H., Enjoji M. Stomal polypoid hypertrophic gastritis. A polypoid gastric lesion at gastroenterostomy site // Cancer. — 1979. — Vol. 43. — P. 647.

Kokkola A., Sipponen P., Pautelin H. et al. The effect of *Helicobacter pylori* eradication on the natural course of atrophic gastritis with dysplasia // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2002. — Vol. 16. — P. 515–520.

Konstantopoulos K., Agapitos E., Komninaka V. et al. Acute aspergillosis gastritis in a case of fatal aplastic anemia // Scand. J. Infect. Dis. — 2002. — Vol. 34. — P. 148–149.

Korelitz B.I., Adler D.J., Mendelsohn R.A., Sacknoff A.L. Long-term experience with 6-mercaptopurine in the treatment of Crohn's disease // Am. J. Gastroenterol. — 1993. — Vol. 88. — P. 1198–1205.

Kourda N., Biel A., Ben Jilani S.B. et al. Gastric cryptosporidiosis revealing a small cell lung carcinoma // Bull. Soc. Pathol. Exot. — 2008. — Vol. 101. — P. 22–23.

Kuipers E.J., Nelis G.F., Klinkenberg-Knol E.C. et al. Cure of *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux oesophagitis treated with long term omeprazole reverses gastritis without exacerbation of reflux disease: results of a randomised controlled trial // Gut. — 2004. — Vol. 1. — P. 12–20.

Kuipers E.J., Lundell L., Klinkenberg-Knol E.C. et al. Atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication // N. Engl. J. Med. — 1996. — Vol. 334. — P. 1018–1022.

Kuna A.T. Serological markers of inflammatory bowel disease // Biochem. Med. (Zagreb). — 2013. — Vol. 23, N 1. — P. 28–42.

Kushima R., Borhard F. Lymphocytic gastritis: autoimmune disease or variant of *Helicobacter* gastritis? // Verb. Dtsch. Ges. Pathol. — 1996. — Vol. 80. — P. 208–211.

Labigne A., Cussac V., Courcoux P. Shuttle cloning and nucleotide sequences of *Helicobacter pylori* genes responsible for urease activity // J. Bacteriol. — 1991. — Vol. 173. — P. 1920.

Lagorce-Pages C., Fabiani B., Bouvier R. et al. Collagenous gastritis: a report of six cases // Am. J. Surg. Pathol. — 2001. — Vol. 25. — P. 1174.

Lala S., Ogura Y., Osborne C. et al. Crohn's disease and the NOD2 gene: A role for paneth cells // Gastroenterology. — 2003. — Vol. 125. — P. 47–57.

Leach I.H., Maclennan K.A. Gastric lymphoma associated with mucosal and nodal granulomas: a new differential diagnosis in granulomatous gastritis // Histopathology. — 1990. — Vol. 17. — P. 87.

Lee B.S., Kim S.M., Seong J.K. et al. Phlegmonous gastritis after endoscopic mucosal resection // Endoscopy. — 2005. — Vol. 37. — P. 490.

Lee E.L., Feldman M. Gastritis and gastropathies // Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 9th ed. / Eds M. Feldman, L.S. Friedman, L.J. Brandt. — Philadelphia, Pa: Saunders; Elsevier, 2010. — Ch. 51.

Lee Y.H., Song G.G. Pathway analysis of a genome-wide association study of ileal Crohn's disease // DNA Cell Biol. — 2012. — Vol. 31, N 10. — P. 1549–1554.

Leimola-Virtanen R., Happonen R.P., Syrjänen S. Cytomegalovirus (CMV) and *Helicobacter pylori* (HP) found in oral mucosal ulcers // J. Oral Pathol. Med. — 1995 Jan. — Vol. 24, N 1. — P. 14–7.

Leung W.K., Lin S.R., Ching J.Y. et al. Factors predicting progression of gastric intestinal metaplasia: results of a randomised trial on *Helicobacter pylori* eradication // Gut. — 2004. — Vol. 53, N 9. — P. 1244–1249.

Levine M.S. Crohn's disease of the upper gastrointestinal tract // Radiol. Clin. North Am. — 1987. — Vol. 25. — P. 79–91.

Li X., Conklin L., Alex P. New serological biomarkers of inflammatory bowel disease // World J. Gastroenterol. — 2008. — Vol. 14, N 33. — P. 5115–5124.

Loffeld R., Loffeld B., Arends J. et al. Fungal colonization of gastric ulcers // Am. J. Gastroenterol. — 1988. — Vol. 83. — P. 730.

Loftus E.V. Jr. Upper gastrointestinal tract Crohn's disease // Clin. Perspect. Gastroenterol. — 2002. — Vol. 5. — P. 188–191.

Löhr J.M., Nelson J.A., Oldstone M.B. Herpes simplex virus is associated with peptic ulcer disease // Trans. Assoc. Am. Physicians. — 1989. — Vol. 102. — P. 213–223.

Löhr J.M., Nelson J.A., Oldstone M.B. Is herpes simplex virus associated with peptic ulcer disease? // J. Virol. — 1990 May. — Vol. 64, N 5. — P. 2168–2174.

Lopez Calaya J.F., Martin Rodrigo L., Mohammad Mourad F. et al. Gastritis tuberculosis. Review apropos of a case // Gastroenterol. Hepatol. — 2007. — Vol. 30. — P. 334–337.

Luo B., Wang Y., Wang X.F. et al. Correlation of Epstein-Barr virus and its encoded proteins with *Helicobacter pylori* and expression of c-met and c-myc in gastric carcinoma // World J. Gastroenterol. — 2006 Mar 28. — Vol. 12, N 12. — P. 1842–1848.

Lynch D.A.F., Sobala G.M., Dixon M.F. et al. Lymphocytic gastritis and associated small bowel disease: a diffuse lymphocytic gastroenteropathy? // J. Clin. Pathol. — 1995. — Vol. 48. — P. 939–945.

MacCallum W.G. A Textbook of Pathology. 7th ed. — Philadelphia: W.B. Saunders, 1941. — P. 714.

Machado J.C., Figueiredo C., Canedo P. Proinflammatory genetic profile increases the risk for chronic atrophic gastritis and gastric adenocarcinoma // Gastroenterology — 2003. — Vol. 125. — P. 364–371.

Machado J.C., Pharoah P., Sousa S. et al. Interleukin 1B and interleukin 1RN polymorphisms are associated with increased risk of gastric carcinoma // Gastroenterology. — 2001. — Vol. 121. — P. 823.

Maeng L., Lee A., Choi K. et al. Granulomatous gastritis: a clinico-pathologic analysis of 18 biopsy cases // Am. J. Surg. Pathol. — 2004. — Vol. 28. — P. 941.

Maev I., Andreev D. The role of the mutations in NOD2/CARD15, ATG16L1 and IRGM genes in the pathogenesis of Crohn's disease // Int. J. Biomed. — 2014. — Vol. 4, N 1. — P. 7–10.

Makinen J.M., Niemela S., Kerola T. et al. Epithelial cell proliferation and glandular atrophy in lymphocytic gastritis: effect of *H. pylori* treatment // World. J. Gastroenterol. — 2003. — Vol. 9, N 12. — P. 2706–2710.

Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report // Gut. — 2007. — Vol. 56. — P. 772e81.

Malfertheiner P., Sipponen P., Naumann M. et al. *Helicobacter pylori* eradication has the potential to prevent gastric cancer: a state-of-the-art critique // Am. J. Gastroenterol. — 2005. — Vol. 100. — P. 2100e15.

Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. Management of *Helicobacter Pylori* infection — Maastricht IV / Florence Consensus Report // Gut. — 2012. — Vol. 61. — P. 646–664.

Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection — the Maastricht 2–2000 consensus report // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2002. — Vol. 16. — P. 167–180.

Maravi Poma E., Rodriguez-Tudela J.L., de Jalon J.G. et al. Outbreak of gastric mucormycosis associated with the use of wooden tongue depressors in critically ill patients // Intensive Care Med. — 2004. — Vol. 30. — P. 724–728.

Marcello P.W., Schoetz D.J., Jr. Gastroduodenal Crohn's disease: surgical management // Advanced Therapy of Inflammatory Bowel Disease / Eds T.M. Bayless, S.B. Hanauer. — Hamilton, Ontario: B.C. Decker, 2001. — P. 461–463.

Marcuzzi A., Bianco A.M., Girardelli M. et al. Genetic and functional profiling of Crohn's disease: autophagy mechanism and susceptibility to infectious diseases // Biomed. Res. Int. — 2013. — 2013. — P. 297501.

Mardini H.E., Gregory K.J., Nasser M. et al. Gastroduodenal Crohn's disease is associated with NOD2/CARD15 gene polymorphisms, particularly L1007P homozygosity // Dig. Dis. Sci. — 2005. — Vol. 50, N 12. — P. 2316–2322.

Marshall D.J., Armstrong J.A., McGeachie D.B., Glancy R.J. Attempt to fulfil Koch's postulate for pylori campylobacter // Med. J. Aust. — 1985. — Vol. 142. — P. 436–439.

Marshall J. Tuberculosis of the gastrointestinal tract and peritoneum // Am. J. Gastroenterol. — 1993. — Vol. 88. — P. 989.

Mathis G., Dirschmid K., Sutterlutti G. Tuberculous gastric ulcer // Endoscopy. — 1987. — Vol. 19. — P. 133.

Matsuhisa T., Tsukui T. Relation between reflux of bile acids into the stomach and gastric mucosal atrophy, intestinal metaplasia in biopsy specimens // J. Clin. Biochem. Nutr. — 2012. — Vol. 50, N 3. — P. 217–221.

McColl K.E., el-Omar E., Gillen D. et al. The role of *Helicobacter pylori* in the pathophysiology of duodenal ulcer disease and gastric cancer // Semin. Gastrointest. Dis. — 1997. — Vol. 8. — P. 142.

Miehsler W., Puspok A., Oberhuber T., Vogelsang H. Impact of different therapeutic regimens on the outcome of patients with Crohn's disease of the upper gastrointestinal tract // Inflamm. Bowel Dis. — 2001. — Vol. 7. — P. 99–105.

Moon A., Spivak W., Brandt L.J. Cryptosporidium-induced gastric obstruction in a child with congenital HIV infection: case report and review of the literature // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 1999. — Vol. 28. — P. 108.

Morgan D.D., Clayton G., Kleanthous H. Molecular fingerprinting of *Helicobacter pylori*: an evaluation of methods // Basic and Clinical Aspects of *Helicobacter pylori* Infection / Eds G. Gasbarini, S. Pretolani. — Berlin; Heidelberg: Springer-Verlag, 1994. — P. 206–212.

Morin M.E., Tan A. Diffuse enlargement of gastric folds as a manifestation of secondary syphilis // Am. J. Gastroenterol. — 1980. — Vol. 74. — P. 170.

Muller H., Rappel S., Volkholz H., Stolte M. Lymphocytic gastritis — a rare disorder of the gastric mucosa // Pathologie. — 2001. — Vol. 22, N 1. — P. 56–61.

Muller H., Volkholz H., Stolte M. Healing of lymphocytic gastritis by eradication of *Helicobacter pilori* // Digestion. — 2001. — Vol. 63, N 1. — P. 14–19.

Müller-Quernheim J., Prasse A., Zissel G. Pathogenesis of sarcoidosis // Presse Med. — 2012. — Vol. 41, N 6. — Pt 2. — P. e275–287.

Munker M., Sharma O. Fatal Gastrointestinal hemorrhage in sarcoidosis. A previously unreported occurrence // *Sarcoidosis*. — 1987. — Vol. 4. — P. 55–57.

Murray J.J., Schoetz D.J. Jr., Nugent F.W. et al. Surgical management of Crohn's disease involving the duodenum // *Am. J. Surg.* — 1984. — Vol. 147. — P. 58–65.

Nehra D. Composition of the refluxate // *Barrett's Esophagus*. — Paris: John Libbey Eurotext, 2003. — Vol. 1. — P. 18–22.

Newman L.S. Aetiologies of sarcoidosis // *Eur. Respir. Monogr.* — 2005. — Vol. 10. — P. 23–48.

Niemela S. Duodenogastric reflux in patients with upper abdominal complaints or gastric ulcer with particular reference to reflux-associated gastritis // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1985. — Vol. 115. — P. 1.

Niemela S., Karttunen T.J., Kerola T. Treatment of *Helicobacter pylori* in patients with lymphocytic gastritis // *Hepatogastroenterology*. — 2001. — Vol. 48, N 40. — P. 1176–1178.

Niemela S., Karttunen T.J., Kerola T., Karttunen R. Ten year follow up study of lymphocytic gastritis: further evidence on *Helicobacter pylori* as a cause of lymphocytic gastritis and corpus gastritis // *J. Clin. Pathol.* — 1992. — Vol. 48. — P. 1111–1116.

Niwa T., Ikehara Y., Nakanishi H. et al. Mixed gastric — and intestinal-type metaplasia is formed by cells with dual intestinal and gastric differentiation // *J. Histochem. Cytochem.* — 2005. — Vol. 53, N 1. — P. 75–85.

Nugent F.W., Richmond M., Park S.K. Crohn's disease of the duodenum // *Gut*. — 1977. — Vol. 18. — P. 115–120.

Nugent F.W., Roy M.A. Duodenal Crohn's disease: an analysis of 89 cases // *Am. J. Gastroenterol.* — 1989. — Vol. 84. — P. 249–254.

Nunes H., Bouvry D., Soler P., Valeyre D. Sarcoidosis // *Orphanet J. Rare Dis.* — 2007. — Vol. 2. — P. 46.

Odenbreit S., Puls J., Sedlmaier B. et al. Translocation of *Helicobacter pylori* CagA into gastric epithelial cells by type IV secretion // *Science*. — 2000. — Vol. 287. — P. 1497.

Ogura Y., Inohara N., Benito A. et al. Nod2, a Nod1/Apaf-1 family member that is restricted to monocytes and activates NF-kappa B // *J. Biol. Chem.* — 2001. — Vol. 276, N 7. — P. 4812–4818.

Oh J.D., Karam S.M., Gordon J.I. Intracellular *Helicobacter pylori* in gastric epithelial progenitors // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. — 2005. — Vol. 102. — P. 5186.

Orchard R., Reynolds K., Fox B. et al. Effect of lysolecithin on gastric mucosal structure and potential difference // *Gut*. — 1977. — Vol. 18. — P. 457.

Ormsby A.H., Vaezi M.F., Richter J.E. et al. Cytokeratin immunoreactivity patterns in the diagnosis of short-segment Barrett's esophagus // *Gastroenterology*. — 2000. — Vol. 119. — P. 683.

Ott C., Schölmerich J. Extraintestinal manifestations and complications in IBD // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* — 2013. — Vol. 10, N 10. — P. 585–595.

Owen D.A. Gastritis and carditis // *Mod. Pathol.* — 2003. — Vol. 16. — P. 325–341.

Ozasa K., Kurata J.H., Higashi A. et al. *Helicobacter pylori* infection and atrophic gastritis: A nested case-control study in a rural town in Japan // *Dig. Dis. Sci.* — 1999. — Vol. 44. — P. 253–256.

Palmer E. A note on silent sarcoidosis of the stomach // *J. Lab. Clin. Med.* — 1968. — Vol. 52. — P. 231.

Pampiglione S., Rivasi F., Criscuolo M. et al. Human anisakiasis in Italy: a report of eleven new cases // *Pathol. Res. Pract.* — 2002. — Vol. 198. — P. 429.

Parente F., Cucino C., Bollani S. et al. Focal gastric inflammatory infiltrates in inflammatory bowel diseases: prevalence, immunohistochemical characteristics, and diagnostic role // *Am. J. Gastroenterol.* — 2000. — Vol. 95. — P. 705.

Parenti D.M., Lucas D., Lee A., Hollencamp R.H. Health status of Ethiopian refugees in the United States // *Am. J. Public Health.* — 1987. — Vol. 77. — P. 1542.

Parsonnet J., Friedman G.D., Orentreich N. et al. Risk for gastric cancer in people with cagA positive or cagA negative *Helicobacter pylori* infection // *Gut.* — 1997. — Vol. 40. — P. 297–301.

Pederiva C., Ruscitto A., Bruneti I. et al. Cytomegalovirus-induced protein-losing gastropathy // *Pediatr. Med. Chir.* — 2006. — Vol. 28. — P. 42–44.

Peck R.M. Jr., Moss S.F., Tham K.T. et al. *Helicobacter pylori* CagA+ strains and dissociation of gastric epithelial cell proliferation from apoptosis // *J. Nat. Canc. Inst.* — 1997. — Vol. 89, N 12. — P. 863–868.

Peck R.M. Jr, Blaser M.J. *Helicobacter pylori* and gastrointestinal tract adenocarcinomas // *Nat. Rev. Cancer.* — 2002. — Vol. 2. — P. 28.

Peck R.M. Jr, Crabtree J.E. *Helicobacter* infection and gastric neoplasia // *J. Pathol.* — 2006. — Vol. 208. — P. 233.

Perardi S., Todros L., Musso A. et al. Lymphocytic gastritis and protein-losing gastropathy // *Dig. Liver Dis.* — 2000. — Vol. 32. — P. 422.

Perez-Perez G.I., Dworkin B.M., Chodos J.E. et al. *Campylobacter pylori* antibodies in humans // *Ann. Intern. Med.* — 1988. — Vol. 109. — P. 11.

Pham T.M., Fujino Y., Kikuchi S. et al. Dietary patterns and risk of stomach cancer mortality: the Japan collaborative cohort study // *Ann. Epidemiol.* — 2010. — Vol. 20. — P. 356e63.

Pichney L.S., Fantry G.T., Graham S.M. Gastrocolic and duodenocolic fistulas in Crohn's disease // *J. Clin. Gastroenterol.* — 1992. — Vol. 15. — P. 205–211.

Preston-Martin S., Pike M.C., Ross R.K. et al. Increased cell division as a cause of human cancer // *Cancer Res.* — 1990. — Vol. 50. — P. 7415–7421.

Price A.V. The Sydney System // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 1991. — Vol. 6. — P. 209–222.

Reynolds H.L., Jr., Stellate T.A. Crohn's disease of the foregut // *Surg. Clin. North Am.* — 2001. — Vol. 81. — P. 117–135.

Ribeiro V.L., Barbosa A.J., Barros C.A. Varioliform gastritis: frequency and relationship with lymphocytic gastritis // *Arq. Gastroenterol.* — 2000. — Vol. 37, N 1. — P. 7–12.

Richter J.E. Importance of bile reflux in Barrett's esophagus // *Dig. Dis. Sci.* — 2001. — Vol. 8. — P. 208–216.

Rivera-Vaquerizo P.A., Gomez-Garrido J., Vicente-Gutierrez M. et al. Varicella zoster gastritis 3 years after bone marrow transplantation for treatment of acute leukemia // *Gastrointest. Endosc.* — 2001. — Vol. 53. — P. 809.

Rolfs R., Nakashima A. Epidemiology of primary and secondary syphilis in the United States, 1981 through 1989 // *JAMA.* — 1990. — Vol. 264. — P. 1432.

Rosha G.A., Oliveira A.M.R. et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in two different population // *Helicobacter Pylori: Beginning the Second Decade.* — Houston, Texas, USA, 1994. Abstracts-on-disk (TM) from Astra/Merck.

Rothenberg M.E. Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID) // *J. Allergy Clin. Immun.* — 2004. — Vol. 113. — P. 11.

Rotterdam H., Sommers S.C. Alimentary tract biopsy lesions in the acquired immune deficiency syndrome // *Pathology.* — 1985. — Vol. 17. — P. 181.

Ruffolo C., Angriman I., Scarpa M. et al. A gastrocolic fistula in Crohn's disease // *Dig. Dis. Sci.* — 2005. — Vol. 50, N 5. — P. 933–934.

Rugge M., de Boni M., Pennelli G. et al. Gastritis OLGA-staging and gastric cancer risk: a twelve-year clinico-pathological follow-up study // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2010. — Vol. 31. — P. 1104e11.

Rugge M., de Boni M., Pennelli G. et al. OLGA can guard the barn // *Am. J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 104. — P. 3099e2.

Rugge M., Fassan M., Pizzi M. et al. Operative Link for Gastritis Assessment gastritis staging incorporates intestinal metaplasia subtyping // *Hum. Pathol.* — 2011. — Vol. 42, N 10. — P. 1539–1544.

Rugge M., Genta R.M. Staging and grading of chronic gastritis // *Hum. Pathol.* — 2005. — Vol. 36. — P. 228–233.

Rugge M., Kim J.G., Mahachai V. et al. OLGA gastritis staging in young adults and country-specific gastric cancer risk // *Int. J. Surg. Pathol.* — 2008. — Vol. 16. — P. 150e4.

Rugge M., Correa P., Dixon M.F. Gastric dysplasia. The Padova international classification // *Am. J. Surg. Pathol.* — 2000. — Vol. 24, N 2. — P. 167–176.

Rugge M., Correa P., Dixon M.F. et al. Gastric mucosal atrophy: interobserver consistency using new criteria for classification and grading // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2002. — Vol. 16. — P. 1249–1259.

Rutgeerts P., Onette E., Vantrappen G. et al. Crohn's disease of the stomach and duodenum: a clinical study with emphasis on the value of endoscopy and endoscopic biopsies // *Endoscopy.* — 1980. — Vol. 12. — P. 288–294.

Sachar D.B., Klein R.S., Swerdlow F. et al. Erosive syphilitic gastritis: darkfield and immunofluorescent diagnosis from biopsy specimens // *Ann. Intern. Med.* — 1974. — Vol. 80. — P. 512.

Sakaki N., Kozawa H., Egawa N. et al. Ten-year prospective follow-up study on the relationship between *Helicobacter pylori* infection and progression of atrophic gastritis, particularly assessed by endoscopic findings // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2002. — Vol. 16. — P. 198–203.

Salez F., Gosset P., Copin M.C. et al. Transforming growth factor-beta1 in sarcoidosis // *Eur. Respir. J.* — 1998. — Vol. 12, N 4. — P. 913–919.

Salva S., Filipe M. Intestinal metaplasia and its variants // *Hum. Pathol.* — 1986. — Vol. 17. — P. 988–995.

Sandborn W.J. Preliminary report on the use of oral tacrolimus (FK506) in the treatment of complicated proximal small bowel and fistulizing Crohn's disease // *Am. J. Gastroenterol.* — 1997. — Vol. 92. — P. 876–879.

Sanders D.L., Pfeiffer R.B., Hashimoto L.A. et al. Pseudomembranous gastritis: A complication from aspergillus infection // *Am. Surg.* — 2003. — Vol. 69. — P. 536.

Sands B.E., Siegel C.A. Crohn's disease // *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 9th ed. / Eds M. Feldman, L.S. Friedman, L.J. Brandt. — Philadelphia, Pa: Saunders; Elsevier, 2010. — Ch. 111.

Sanguino J., Rodrigues B., Baptista A. et al. Focal lesion of African histoplasmosis present as a malignant gastric ulcer // *Hepatogastroenterology.* — 1996. — Vol. 43. — P. 771.

Satoh K. Does eradication of *Helicobacter pylori* reverse atrophic gastritis and intestinal metaplasia? Data from Japan // *Gastroenterol. Clin. North Am.* — 2000. — Vol. 29. — P. 829–835.

Schilling D., Speithoff A., Rosenbaum A. et al. Does cytokeratin 7/20 immunoreactivity help to distinguish Barrett's esophagus from gastric intestinal metapla-

sia? Results of a prospective study of 75 patients // *Pathol. Res. Pract.* — 2005. — Vol. 200. — P. 801.

Schmidt H., Ha D., Tayler E. et al. Variation in human genetic polymorphisms, their association with *H. pylori* acquisition and gastric cancer in a multi-ethnic country // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2011. — Vol. 26. — P. 1725e32.

Scholl S., Hocke M., Hoffken K., Sayer H.G. Acute abdomen by varicella zoster virus induced gastritis after autologous peripheral blood stem cell transplantation in a patient with non-Hodgkin's lymphoma // *Acta Hematol.* — 2006. — Vol. 116. — P. 58–61.

Schwartz D.A., Wilcox C.M. Atypical cytomegalovirus inclusions in gastrointestinal biopsy specimens from patients with the acquired immunodeficiency syndrome: diagnostic role of in situ nucleic acid hybridization // *Hum. Pathol.* — 1992. — Vol. 23. — P. 1019.

Schwartz R.I. Gastroscopic observations in secondary syphilis // *Gastroenterology.* — 1948. — Vol. 10. — P. 227.

Semenzato G., Bortoli M., Brunetta E., Agostini C. Immunology and pathophysiology // *Eur. Respir. Monogr.* — 2005. — Vol. 10. — P. 49–63.

Shapiro J.L., Goldblum J.R., Petras R.E. A clinicopathologic study of 42 patients with granulomatous gastritis: is there really an «idiopathic» granulomatous gastritis? // *Am. J. Surg. Pathol.* — 1996. — Vol. 20. — P. 462.

Shigematsu H., Kurita A., Omura Y. et al. Gastric cancer with sarcoid reactions in the regional lymph nodes, the stomach wall, and the splenic parenchyma: report of a case // *Surg. Today.* — 1999. — Vol. 29. — P. 549.

Shimoyama T., Fukuda S., Tanaka M. et al. CagA seropositivity associated with development of gastric cancer in a Japanese population // *J. Clin. Pathol.* — 1998. — Vol. 51. — P. 225.

Shipman P.J., Drury P. Emphysematous gastritis: Case report and literature review // *Australas. Radiol.* — 2001. — Vol. 45. — P. 64.

Shirai N., Furuta T., Miriyama Y. et al. Effects of CYP2C19 genotypic differences in the metabolism of omeprazole on intragastral pH // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2001. — Vol. 15. — P. 1929–1937.

Shuster L.D., Cox G., Bhatia P., Miner P.B. Jr. Gastric mucosal nodules due to cytomegalovirus infection // *Dig. Dis. Sci.* — 1989. — Vol. 34. — P. 103.

Simon L. et al. Evaluation of «*Helicobacter heilmannii*» subtypes in the gastric mucosae of cats and dogs // *J. Clin. Microbiol.* — 2004 May. — Vol. 42. — P. 2144.

Smith M.B., Levin T.N. Gastric syphilis: an unusual endoscopic appearance // *Gastrointest. Endosc.* — 1992. — Vol. 38. — P. 94.

Snaith A., El-Omar E. *Helicobacter pylori*: host genetics and disease outcomes // *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* — 2008. — Vol. 4. — P. 577e85.

Sobola G.M., O'Connor H.J., Dewar E.P. et al. Bile reflux and intestinal metaplasia in gastric mucosa // *J. Clin. Pathol.* — 1993. — Vol. 46. — P. 235–240.

Solcia E., Fiocca R., Villani L. et al. Effects of permanent eradication or transient clearance of *Helicobacter pylori* on histology of gastric mucosa using omeprazole with or without antibiotics // *Scand. J. Gastroenterol. Suppl.* — 1996. — Vol. 215. — P. 105–110.

Solcia E., Ricci I., Sommi P. et al. Interaction of *Helicobacter pylori* with gastric epithelium // *Helicobacter pylori. Basic Mechanisms to Clinical Cure* / Eds R.H. Hunt, G.N.J. Tytgat. — Dordrecht etc., Kluwer Academic Publishers, 2000. — P. 151–154.

Spagnolo P., Grunewald J. Recent advances in the genetics of sarcoidosis // *Med. Genet.* — 2013. — Vol. 50, N 5. — P. 290–297.

Spiller R.C., Lovell D., Silk D.B. Adult acquired cytomegalovirus infection with gastric and duodenal ulceration // *Gut.* — 1988. — Vol. 29. — P. 1109.

Stamm B. Mucormycosis of the stomach in a patient with multiple trauma // *Histopathology*. — 2005. — Vol. 47. — P. 222.

Stancu M., De Petris G., Palumbo T.P. et al. Collagenous gastritis associated with lymphocytic gastritis and celiac disease // *Arch. Pathol. Lab. Med.* — 2001. — Vol. 125. — P. 1579.

Staroverov V.V., Kisel A.T., Sumarokov U.A. et al. A case of phlegmonous gastritis diagnosed by echography // *Eur. J. Ultrasound*. — 2001. — Vol. 13. — P. 197.

Stein H.J., Smyrk T.C., DeMeester T.R. et al. Clinical value of endoscopy and histology in the diagnosis of duodenogastric reflux disease // *Surgery*. — 1992. — Vol. 112. — P. 796.

Stemmermann G.N. Intestinal metaplasia of the stomach. A status report // *Cancer*. — 1994. — Vol. 74. — P. 556–564.

Stillman A.E., Sieber O., Manthei U., Pinnas J. Transient protein-losing enteropathy and enlarged gastric rugae in childhood // *Am. J. Dis. Child*. — 1981. — Vol. 135. — P. 29.

Stratman E. Visceral zoster as the presenting feature of disseminated herpes zoster // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 2002 May. — Vol. 46, N 5. — P. 771–774.

Strober W., Watanabe T. NOD2, an intracellular innate immune sensor involved in host defense and Crohn's disease // *Mucosal Immunol.* — 2011. — Vol. 4, N 5. — P. 484–495.

Subei I., Attar B., Schmitt G., Levendoglu H. Primary gastric tuberculosis: a case report and literature review // *Am. J. Gastroenterol.* — 1987. — Vol. 82. — P. 769.

Takachi R., Inoue M., Shimazu T. et al. Consumption of sodium and salted foods in relation to cancer and cardiovascular disease: the Japan Public Health Center-based Prospective Study // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2010. — Vol. 91. — P. 456e64.

Takeyama J., Abukawa D., Miura K. Eosinophilic gastroenteritis with cytomegalovirus infection in an immunocompetent child // *World J. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 13. — P. 4653–4654.

Testini M., Gentile A., Lissidini G. et al. Splenic anisakiasis resulting from a gastric perforation: An unusual occurrence // *Int. Surg.* — 2003. — Vol. 88. — P. 126.

Thompson B.F., Fry L.C., Wells C.D. et al. The spectrum of GI strongyloidiasis: an endoscopic-pathologic study // *Gastrointest. Endosc.* — 2004. — Vol. 59. — P. 906.

Tindberg Y., Bengtsson C., Granath F. et al. *Helicobacter pylori* infection in Swedish school children: lack of evidence of child-to-child transmission outside the family // *Gastroenterology*. — 2001. — Vol. 121. — P. 310.

Tomb J.F., White O., Kerlavage A.R. et al. The complete genome sequence of the gastric pathogen *Helicobacter pylori* // *Nature*. — 1997. — Vol. 388. — P. 539.

Torbenson M., Abraham S.C., Boitnott J. et al. Autoimmune gastritis: distinct histological and immunohistochemical findings before complete loss of oxyntic glands // *Mod. Pathol.* — 2002. — Vol. 15. — P. 102.

Travis S.P., Stange E.F., Lemann M. et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management // *Gut*. — 2006. — Vol. 55(Suppl. 1). — P. i16–35.

Tremaine W.J. Gastrointestinal Crohn's disease: medical management // *Inflamm. Bowel Dis.* — 2003. — Vol. 9, N 2. — P. 127–128.

Tsamakidis K., Panotopoulou E., Dimitroulopoulos D. et al. Herpes simplex virus type 1 in peptic ulcer disease: an inverse association with *Helicobacter pylori* // *World J. Gastroenterol.* — 2005. — Vol. 11, N 42. — P. 6644–6649.

Tsugane S., Sasazuki S., Kobayashi M. et al. Salt and salted food intake and subsequent risk of gastric cancer among middle-aged Japanese men and women // *Br. J. Cancer*. — 2004. — Vol. 90. — P. 128e34.

Uemura N. The trend of the research on *H. pylori* eradication and gastric cancer prevention // *Nippon Rinsho*. — 2004. — Vol. 62. — P. 571–576.

Vahid B., Spodik M., Braun K.N. et al. Sarcoidosis of gastrointestinal tract: a rare disease // *Dig. Dis. Sci.* — 2007. — Vol. 52. — P. 3316–3320.

Valle J., Kekki M., Sipponen P. et al. Long-term course and consequences of *Helicobacter pylori* gastritis. Results of a 32-year follow-up study // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1996. — Vol. 31. — P. 546.

Valori R.M., Cockel R. Omeprazole for duodenal ulceration in Crohn's disease // *BMJ*. — 1990. — Vol. 300. — P. 438–439.

Van Driel I.R., Baxter A.G., Laurie K.L. et al. Immunopathogenesis, loss of T cell tolerance and genetics of autoimmune gastritis // *Autoimm. Rev.* — 2002. — Vol. 1, N 5. — P. 290–297.

Van Hogezaand R.A., Witte A.M., Veenendaal R.A. et al. Proximal Crohn's disease: review of the clinicopathologic features and therapy // *Inflamm. Bowel Dis.* — 2001. — Vol. 7. — P. 328–337.

Van Mook W.N., van der Geest S., Goessens M.L. et al. Gas within the wall of the stomach due to emphysematous gastritis: Case report and review // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2002. — Vol. 14. — P. 1155.

Voutilainen M., Farkkila M., Juhola M. et al. Complete and incomplete intestinal metaplasia at the oesophagogastric junction: prevalences and associations with endoscopic erosive oesophagitis and gastritis // *Gut*. — 1999. — Vol. 45. — P. 644.

Wagtmans M.J., Verspaget H.W., Lamers C.B. et al. Clinical aspects of Crohn's disease of the upper gastrointestinal tract: a comparison with distal Crohn's disease // *Am. J. Gastroenterol.* — 1997. — Vol. 92. — P. 1467–1471.

Walker M.M. Is intestinal metaplasia of the stomach reversible? // *Gut*. — 2003. — Vol. 52. — P. 1–4.

Wang J., Xu L., Shi R. et al. Gastric atrophy and intestinal metaplasia before and after *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis // *Digestion*. — 2011. — Vol. 83. — P. 253e60.

Warren J.R., Marshall B.J. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis // *Lancet*. — 1983. — Vol. 1. — P. 1273–1275.

Washington K., Gottfried M.R., Wilson M.L. Gastrointestinal cryptococcosis // *Mod. Pathol.* — 1991. — Vol. 4. — P. 707.

Wee A., The M., Kang J.Y. Association of *Helicobacter pylori* with HLA-DR antigen expression in gastritis // *J. Clin. Pathol.* — 1992. — Vol. 48. — P. 30–33.

Wehkamp J., Harder J., Weichenthal M. et al. NOD2 (CARD15) mutations in Crohn's disease are associated with diminished mucosal alpha-defensin expression // *Gut*. — 2004. — Vol. 53, N 11. — P. 1658–1664.

Wehkamp J., Salzman N.H., Porter E. et al. Reduced paneth cell α -defensins in ileal Crohn's disease // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. — 2005. — Vol. 102, N 50. — P. 18129–18134.

Weinstein F.M., Buch K.L., Elashoff J. et al. The histology of the stomach in symptomatic patients after gastric surgery: a model to assess selective patterns of gastric mucosal injury // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1985. — Vol. 20 (Suppl. 109). — P. 77.

Williams C. Occurrence and significance of gastric colonization during acid-inhibitory therapy // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* — 2001. — Vol. 15. — P. 511.

Wolber R., Owen D., DelBuono L. et al. Lymphocytic gastritis in patients with celiac sprue or sprue-like intestinal disease // *Gastroenterology*. — 1990. — Vol. 98. — P. 310–315.

Wong B.C., Lam S.K., Wong W.M. et al. *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial // *JAMA*. — 2004. — Vol. 291. — P. 187e94.

Wright N.A. Mechanisms involved in gastric atrophy // *Helicobacter pylori*. Basic Mechanisms to Clinical Cure / Eds R.H. Hunt, G.N.J. Tytgat. — Dordrecht; Boston; London: Kluwer Academic Publishers, 2000. — P. 239–247.

Wroblewski L., Peek R., Wilson K. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: factors that modulate disease risk // Clin. Microbiol. Rev. — 2010. — Vol. 4. — P. 713e39.

Wu M.S., Wu S.Y., Chen C.J. et al. Interleukin-10 genotypes associate with the risk of gastric carcinoma in Taiwanese // Int. J. Cancer. — 2003. — Vol. 104. — P. 617–623.

Wu T.T., Hamilton S.R. Lymphocytic gastritis: association with etiology and topology // Am. J. Surg. Pathol. — 1999. — Vol. 23, N 2. — P. 153–158.

Xia H.H., Talley N.J. Apoptosis in gastric epithelium induced by *Helicobacter pylori* infection: implication in gastric carcinogenesis // Am. J. Gastroenterol. — 2001. — Vol. 96, N 1. — P. 16–26.

Xiao Sy, Hart J. Marked gastric foveolar hyperplasia associated with active cytomegalovirus infection // Am. J. Gastroenterol. — 2001. — Vol. 96. — P. 223.

Xin W., Greenson J.K. The clinical significance of focally enhanced gastritis // Am. J. Surg. Pathol. — 2004. — Vol. 28. — P. 1347.

Yamamoto S., Ma X. Role of Nod2 in the development of Crohn's disease // Microbes Infect. — 2009. — Vol. 11, N 12. — P. 912–918.

Yamamoto T., Allan R.N., Keighley M.R. An audit of gastroduodenal Crohn's disease: clinicopathologic features and management // Scand. J. Gastroenterol. — 1999. — Vol. 34. — P. 1019.

Yanaoka K., Oka M. et al. Eradication of *Helicobacter pylori* prevents cancer development in subjects with mild gastric atrophy identified by serum pepsinogen levels // Int. J. Cancer. — 2009. — Vol. 125. — P. 2697e703.

Yang H.B., Sheu B.S., Wang S.T. et al. *H. pylori* eradication prevents the progression of gastric intestinal metaplasia in reflux esophagitis patients using long-term esomeprazole // Am. J. Gastroenterol. — 2009. — Vol. 7. — P. 1642–1649.

Yang S., Li A., Lin J. Colonoscopy in abdominal actinomycosis // Gastrointest. Endosc. — 2000. — Vol. 51. — P. 236.

Yeh L.Y., Raj M., Hassan S. Chronic atrophic antral gastritis and risk of metaplasia and dysplasia in an area with low prevalence of *Helicobacter pylori* // Indian J. Gastroenterol. — 2009 Mar-Apr. — Vol. 28, N 2. — P. 49–52.

Yokose N., Tanabe Y., An E. et al. Acute gastric mucosal lesions associated with cytomegalovirus infection in a non-immunocompromised host // Intern. Med. — 1995 Sep. — Vol. 34, N 9. — P. 883–885.

Yoshioka M., Ishiguro N., Ma X. et al. Protein-losing cytomegalovirus gastritis in a patient with Stevens-Johnson syndrome // Digestion. — 2002. — Vol. 65. — P. 234.

You W.C., Zhang L., Gail M.H. et al. Precancerous lesions in two counties of China with contrasting gastric cancer risk // Int. J. Epidemiol. — 1998. — Vol. 27. — P. 945.

Zhang Y., Molot R. Severe gastritis secondary to Epstein-Barr viral infection. Unusual presentation of infectious mononucleosis and associated diffuse lymphoid hyperplasia in gastric mucosa // Arch. Pathol. Lab. Med. — 2003. — Vol. 127. — P. 478.

Zhuang X.Q., Lin S.R. Research of *Helicobacter pylori* infection in precancerous gastric lesions // World J. Gastroenterol. — 2000. — Vol. 6. — P. 428–429.

Zoufaly A., Schmiedel S., Lohse A.W., van Lunzen J. Intestinal Kaposi's sarcoma may mimic gastrointestinal stromal tumor in HIV infection // World J. Gastroenterol. — 2007 Sep 7. — Vol. 13, N 33. — P. 4514–4516.

Zwolinska-Wcisto M., Budak A., Bogdal J. et al. Fungal colonization of gastric mucosa and its clinical relevance // Med. Sci. Monit. — 2001. — Vol. 7. — P. 982.

Глава 8

Инфекция *Helicobacter pylori*

8.1. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ФИЛОГЕОГРАФИЯ И РАСПРОСТРАНЕНИЕ ИНФЕКЦИИ

С момента открытия этиопатогенетической роли микроорганизма *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) в формировании ряда заболеваний ЖКТ прошло фактически более четверти века. Колоссальная значимость открытия Робина Уоррена и Барри Маршалла привела мировую медицинскую общественность к переосмыслению не только теоретических позиций, но и к разработке и внедрению новых алгоритмов диагностики и лечения заболеваний гастродуоденальной зоны в практическую медицину (Marshall B.J., Warren J.R., 1984).

Пройденный временной период ознаменовался существенными шагами вперед как в области диагностики, так и в области лечения *H. pylori*-ассоциированных заболеваний. Сегодня в медицинском сообществе *H. pylori* уже не рассматривается только через призму его ассоциации с развитием ЯБЖ и ДПК, ведь значимость этого инфекта уже не ограничивается заболеваниями гастродуоденальной зоны, придавая инфекции *H. pylori* еще более существенную роль в клинической медицине (Маев И. В., 2006; Успенский Ю. П., Барышникова Н. В., 2010; Ruggiero P., 2012).

По состоянию на сегодняшний день инфекция *H. pylori* является одной из наиболее распространенных инфекций человека (Ruggiero P., 2012; Salih B.A. 2009). Более 50% населения мира (~3 млрд человек) инфицированы данным микроорганизмом (Salih B.A. 2009; Go M.F., 2002). Исследователями многих стран наглядно показана прямая зависимость степени инфицированности населения от общего экономического развития страны, уровня жизни и образования, соблюдения

санитарно-гигиенических норм, величины годового дохода на душу населения, густонаселенности, наличия достаточных бытовых удобств (Salih В.А., 2009; Bardhan P.K., 1997; Cheng H. et al., 2009). По различным данным, инфекция *H. pylori* встречается у 80–90% жителей развивающихся стран Азии и Африки, у 40–80% жителей Восточной Европы, Южной Америки и у 25–40% населения развитых стран Европы и Северной Америки (рис. 8.1) (Tonkic A. et al., 2012; Ford A.C., Axon A.T., 2010; Калинин А.В., 2007).



Рис. 8.1. Распространенность инфекции *H. pylori* в мире среди взрослого населения (Ford A.C., Axon A.T., 2010, с дополнениями)

Современные исследования в области филогеографии *H. pylori* позволили установить, что совместное сосуществование инфекта и человека имеет длительную историю (Falush D. et al., 2003; Wirth T. et al., 2007). Анализ филогеографических моделей показал, что генетическое разнообразие среди штаммов *H. pylori* уменьшается с расстоянием от Восточной Африки, так же как и генетическое разнообразие среди людей (см. рис. 8.2 на цветной вклейке) (Wirth T. et al., 2007; Moodley Y., Linz B., 2009). В совокупности эти данные показывают, что *H. pylori* сосуществует с людьми по крайней мере с момента их исхода из Африки 60 000 лет назад и, вероятно, на протяжении всей их дальнейшей эволюции, а также отражает значительные демографические события в человеческой предыстории, такие как миграция народов банту, колонизация Полинезии и Южной Америки (Moodley Y., Linz B., 2009; Atherton J.C., Blaser M.J., 2009).

Безусловно, такое длительное сосуществование человека и инфекции, по сути, отражает уникальные, по всей видимости, филогенетически-сформировавшиеся механизмы коадаптации инфекции к хозяину. Что лишь подтверждается тем фактом, что колонизация желудка человека инфекцией *H. pylori* происходит в детском возрасте и персистирует на протяжении всей жизни, фактически уклоняясь от иммунного ответа хозяина (Blaser M.J., Atherton J.C., 2004; Brown L.M., 2000).

Распространение *H. pylori* происходит путем передачи бактерии от человека к человеку без участия переносчиков и промежуточных хозяев (Blaser M.J., Atherton J.C., 2004; Kivi M. et al., 2005). Среди других путей переноса инфекции в литературе описаны случаи контаминации водных ресурсов и пищи и, реже, пути передачи ятрогенного характера (во время проведения эндоскопии, стоматологических вмешательств и пр.) (Blaser M.J., Atherton J.C., 2004; Kivi M. et al., 2005; Sachs G. et al., 2003).

8.2. КОЛОНИЗАЦИЯ, ФАКТОРЫ ВИРУЛЕНТНОСТИ И ИММУНОПАТОГЕНЕЗ

Персистенция *H. pylori* в желудке, как уже говорилось выше, определяется рядом уникальных характеристик, обеспечивающих коадаптацию к среде хозяина в сочетании с относительной «недостигаемостью» для иммунной системы человека (Yamaoka Y., 2010; Blaser M.J., Atherton J.C., 2004).

Спиралевидная форма бактерии и наличие жгутиков позволяют микроорганизму, подобно штопору, ввинчиваться в слой желудочной слизи и при помощи многочисленных адгезивных молекул селективно прилепиться к апикальным поверхностям эпителиальных клеток СОЖ (Blaser M.J., Atherton J.C., 2004). Дополнительные условия для успешной колонизации создаются благодаря действию бактериальной муциназы, липазы и протеазы, снижающих вязкость надэпителиального слоя слизи (Blaser M.J., Atherton J.C., 2004; Маев И. В., 2005; Weeks D.L. et al., 2000).

Основным фактором, обеспечивающим выживание *H. pylori* в кислой среде желудка, является бактериальный фермент — уреаза, обладающий специфическим свойством катализировать гидролиз мочевины до диоксида углерода и аммиака ($\text{CO}(\text{NH}_2)_2 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{CO}_2 + 2\text{NH}_3$). Аммиак нейтрализует ионы водорода и обеспечивает бактерии локальное поддержание комфортного для нее рН (Yamaoka Y., 2010; Weeks D.L. et al., 2000; Ihan A. et al., 2012).

Важнейшим моментом, обеспечивающим реализацию патогенных свойств *H. pylori*, является его адгезия к эпителиоцитам, которая осуществляется за счет взаимодействия адгезинов микроба с рецепторами на поверхности клеток или белками соединительной ткани (коллаген, ламинин и др.). Большинство клеток *H. pylori* свободно располагаются в слое пристеночной слизи, однако около 10% адгезируются на поверхности эпителиальных клеток желудка, используя при этом многочисленные специализированные молекулы (Kusters J.G. et al., 2006; Atherton J.C., Blaser M.J., 2009). Адгезия позволяет избежать механического удаления бактерии с поверхности слизистой оболочки и крайне важна для реализации патогенных свойств бактерии. Наиболее хорошо изучены с точки зрения важности для колонизации белки BabA, OipA, SabA. В частности, основной адгезин *H. pylori* — BabA обеспечивает адгезию микроорганизма к эпителиоцитам слизистой оболочки желудка, связываясь с Lewis B антигенами (Ilver D. et al., 1998; Monack D.M. et al., 2004; Amieva M.R., El-Omar E.M., 2008).

Кроме ферментов и адгезинов, многие штаммы *H. pylori* синтезируют и ряд цитотоксинов (см. рис. 8.3 на цветной вклейке), которые играют определенную роль в патогенезе ЯБ и РЖ. Наиболее хорошо изучены цитотоксины CagA и VacA.

Цитотоксин CagA (от «цитотоксин-ассоциированный ген А») является высокоиммуногенным белком с молекулярной массой 140 кДа. Ген *CagA* присутствует у 50–70% штаммов *H. pylori* и служит маркером так называемого островка патогенности, гены которого кодируют от 27 до 31 различных белков, во многом определяющих патогенные свойства возбудителя (Kusters J.G. et al., 2006).

Часть из этих белков входят в состав секреторной системы IV типа, играющей роль «молекулярного шприца», функцией которого является транслокация в цитозоль через мембрану эпителиальной клетки цитотоксина CagA, пептидогликана (γ -D-глутамил-диаминопимелиновая кислота) и других бактериальных факторов патогенности (Amieva M.R., El-Omar E.M., 2008).

В цитоплазме хозяина CagA взаимодействует с рядом сигнальных молекул, что ведет к морфологическим изменениям и пролиферации эпителиальных клеток СОЖ. CagA способен опосредованно активировать ядерный фактор κ B (NF κ B) эпителиоцитов, активируя тем самым транскрипцию провоспалительных генов в клетке, в частности IL-8, обеспечивающего инициацию хемотаксиса нейтрофилов (Brandt S. et al., 2005; Atherton J.C., Blaser M.J., 2009). Мигрирующие в слизистую оболочку желудка гранулоциты повреждают эпителиальные клетки посредством выделения активных форм кислорода и увеличивают проницаемость эпителиального барьера для *H. pylori*. На этом этапе взаимодействие микроорганизма с различными антиген-презентирующими клетками, в частности с макрофагами, приводит к активной экспрессии ряда провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 β , IL-12 и TNF α , обеспечивая активацию воспалительного процесса (см. рис. 8.4 на цветной вклейке) (Portal-Celhay C., Perez-Perez G.I., 2006; Wilson K.T., Crabtree J.E., 2007).

Помимо этого, CagA инициирует ремоделирование актиновых филаментов цитоскелета эпителиоцитов, а также дезорганизацию плотных контактов клеток, нарушая процессы физиологического взаимодействия эпителиоцитов (Atherton J.C., Blaser M.J., 2009; Peura D.A., Crowe S.E., 2010).

В западных странах клинические исследования продемонстрировали, что пациенты, инфицированные CagA⁺ штаммами, имеют более высокую степень воспалительных изменений в слизистой оболочке и достоверно больший риск развития ЯБ и РЖ (Amieva M.R., El-Omar E.M., 2008; Peura D.A., Crowe S.E., 2010).

VacA (вакуолизирующий цитотоксин) представляет собой высокоиммуногенный белок с молекулярной массой 95 кДа. Цитотоксин VacA продуцируют примерно 40–50% штаммов *H. pylori*, хотя его ген обнаруживается у всех микроорганизмов этого вида (Atherton J.C., Blaser M.J., 2009). В экспериментальных условиях после адгезии бактерии к эпителиальной клетке VacA индуцирует образование в цитоплазме последней большого количества вакуолей (Cover T.L., 1996).

Вакуолизирующий цитотоксин формирует каналы в мембране эпителиоцитов, через которые из клетки выходят мочевины и анионы. Он обладает способностью

нарушать эндосомальную и лизосомальную активность и функционирование микрофиламентов цитоскелета, а также негативно воздействует на механизмы межклеточного взаимодействия (Kusters J.G. et al., 2006; Peura D.A., Crowe S.E., 2010). VacA индуцирует процесс апоптоза, что может привести к нарушению клеточного обновления и развитию атрофии СОЖ (Wang F. et al., 2008).

В западной популяции между наиболее цитотоксичным типом VacA (s1/m1) и самым патогенным штаммом *H. pylori* имеется сильная корреляция, отсутствующая, однако, в азиатских странах (Atherton J.C. et al., 2005). Примечательно, что тип s1/m1 четко ассоциирован с положительным CagA генотипом, а один только тип VacA, по последним данным, не является предиктором тяжести заболевания (Kusters J.G. et al., 2006).

Важно отметить, что, как и многие другие синантропные бактерии, *H. pylori* реализует уникальные механизмы, чтобы избежать направленной стимуляции иммунного ответа.

Эпителиоциты СОЖ являются зоной инициации врожденного иммунитета, благодаря экспрессии TLR, и первым местом контакта с *H. pylori*. Общеизвестно, что липополисахариды клеточной стенки бактерий являются классическим лигандом для TLR-4, однако было показано, что липополисахариды, являющиеся производными стенки *H. pylori*, имеют низкую аффинность к TLR-4 (Ihan A. et al., 2012). Предположительно этот феномен базируется на том, что ряд ферментов *H. pylori* (*LpxE* и *LpxF*) дефосфорилируют липид А липополисахаридов *H. pylori*, приводя к супрессии распознавания лиганда TLR-4 рецептором (Cullen T.W. et al., 2011).

В рамках «ухода» от иммунного ответа хозяина *H. pylori* использует различные механизмы, приводящие к супрессии Т-клеточного звена иммунного ответа (Blaser M.J., Atherton J.C., 2004; Beswick E.J. et al., 2011; Cullen T.W. et al., 2011; Gebert V. et al., 2003).

Одной из уникальных способностей эпителиоцитов СОЖ является возможность действовать как антиген-презентирующие клетки, а следовательно, экспрессировать молекулу главного комплекса гистосовместимости 2-го типа (МНС-2), а также ко-стимулирующие и ко-ингибирующие молекулы (Cullen T.W. et al., 2011; Ihan A. et al., 2012). Так, в ответ на присутствие *H. pylori* эти клетки вырабатывают TGF- β , который приводит к супрессии пролиферации Т-хелперов (T_H) и индуцированию формирования регуляторных Т-клеток (T_{reg}). Последние вырабатывают IL-10, оказывающий ингибирующий эффект на синтез цитокинов другими Т-клетками (Beswick E.J. et al., 2011; Ihan A. et al., 2012).

Второй механизм угнетения пролиферации Т-хелперов опосредуется вакуолизирующим цитотоксином (VacA) *H. pylori*. VacA обладает свойством нарушать сигнальные пути Т-хелперов за счет угнетения выработки IL-2 и снижения экспрессии его рецептора IL-2R α (Gebert V. et al., 2003; Boncristiano M. et al., 2003). Предполагается, что эти эффекты обусловлены способностью VacA ингибировать активацию ядерного фактора активированных Т-клеток (Boncristiano M. et al., 2003; González-Rivera C. et al., 2012).

Важно отметить, что *H. pylori* вырабатывает фермент аргиназу, которая ингибирует функцию синтеза оксида азота (NO) у макрофагов собственной пластинки СОЖ путем процессинга L-аргинина (Wilson K.T., Crabtree J.E.,

2007). Данный механизм может инициировать апоптоз макрофагов. В результате такая модуляция функции макрофагов ведет не только к снижению их антихеликобактерной активности, но и нарушению критически важного для иммунного ответа процесса презентации антигена.

В целом, помимо супрессии функции клеточного иммунитета значимой чертой патогенеза инфекции *H. pylori* является несостоятельность гуморального иммунитета и отсутствие эрадикации под воздействием антихеликобактерных антител. Данный факт обычно объясняется «недоступностью» бактерии для антител в слое желудочной слизи, невозможностью выделения IgG в просвет желудка при относительном дефиците секреторных IgA, а также «антигенной мимикрией» бактерии (Portal-Celhay C., Perez-Perez G.I. 2006; Wilson K.T., Crabtree J.E., 2007).

Таким образом, *H. pylori* обладает целым рядом факторов вирулентности и патогенности. Однако ни один из них, по-видимому, не может считаться независимым предиктором тяжести течения и исхода заболевания. При этом иммунный ответ при инфекции *H. pylori* характеризуется недостаточной эффективностью, что в итоге ведет к пожизненной персистенции бактерии в организме человека. В таких условиях на фоне прогрессирования воспаления в одних случаях имеет место повреждение и гибель эпителиоцитов с формированием эрозивных и язвенных дефектов, а в других постепенно формируются атрофия, метаплазия и неоплазия слизистой оболочки (Peura D.A., Crowe S.E., 2010).

8.3. ЗАБОЛЕВАНИЯ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ИНФЕКЦИЕЙ *H. PYLORI*

8.3.1. Заболевания гастродуоденальной зоны с установленной патогенетической ролью инфекции

- ХГ (см. гл. 8).
- Язвенная болезнь желудка (см. гл. 10).
- Рак желудка (см. гл. 11).
- MALT-лимфома желудка (см. гл. 11).

8.3.2. Заболевания гастродуоденальной зоны с предположительной или аддитивной ролью инфекции

- ФД (см. гл. 6).
- НПВП-гастропатия (см. гл. 9).
- Болезнь Менетрие (см. гл. 9).

8.3.3. Экстрагастродуоденальные заболевания и состояния с установленной патогенетической ролью инфекции

Железодефицитная анемия и идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура. Ассоциации между *H. pylori*, железодефицитной анемией и идиопатической тромбоцитопенической пурпурой были прослежены в рамках тре-

тьего Маастрихтского консенсуса (Malfertheiner P. et al., 2007). Полученные данные позволили экспертам сделать вывод о том, что инфекцию *H. pylori* следует заподозрить и лечить у пациентов как с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой, так и с железодефицитной анемией невыясненного генеза. В последние годы было проведено два независимых метаанализа, один из которых показал, что между инфекцией *H. pylori* и железодефицитной анемией существует четкая взаимосвязь, а другой — что эрадикация *H. pylori* достоверно повышает уровень гемоглобина у этой группы пациентов (Muhsen K., Cohen D., 2008; Qu X.H. et al., 2010). Аналогично систематический обзор продемонстрировал, что более чем у 50% пациентов с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой наблюдался положительный терапевтический ответ в случае успешной эрадикации *H. pylori* (Arnold D.M. et al., 2009).

Дефицит витамина B_{12} . Исследования последних лет явились базисом для включения в список экстрагастроинтестинальных заболеваний, ассоциированных с инфекцией *H. pylori*, — дефицита витамина B_{12} , что отражено в консенсусе Маастрихт IV (Malfertheiner P. et al., 2012). Основным механизмом, связанным с дефицитом витамина B_{12} , является нарушение всасывания данного микроэлемента на фоне изменения внутрижелудочного pH (гипо- и ахлоргидрия), вызванного инфекцией *H. pylori*. Эрадикация микроорганизма способствует повышению уровня витамина B_{12} в плазме крови (Vitale G. et al., 2011).

Альтерация всасывания лекарственных препаратов. Инфекция *H. pylori* в ряде случаев ассоциирована с нарушением всасывания некоторых лекарственных препаратов. В основе данного феномена, как предполагается, лежит снижение секреции СК париетальными клетками желудка. В консенсусе Маастрихт IV была выявлена четкая взаимосвязь инфекции *H. pylori* со снижением биодоступности тироксина и леводопы, при этом эрадикация *H. pylori* приводила к увеличению биодоступности обоих препаратов (Pierantozzi M. et al., 2006; Bugdaci M.S. et al., 2011). Однако на сегодняшний день отсутствуют конкретные данные о клинической значимости данного феномена.

8.3.4. Прочие экстрагастроудоденальные заболевания и состояния, при которых патогенетическая роль инфекции исследуется

За последние десятилетия появился ряд исследований, показывающих возможную прямую или опосредованную роль инфекции *H. pylori* в ряде других экстрагастроинтестинальных заболеваний, что отражает тенденцию исследований в этой проблематике. В частности, активно исследуются связи инфекции с заболеваниями органов сердечно-сосудистой системы, ЦНС, а также иммуноопосредованными и метаболическими патологиями. Однако на сегодняшний момент имеющихся данных пока еще недостаточно для установления четкой причинно-следственной связи инфекции *H. pylori* с вышеназванными группами заболеваний, а следовательно, вопрос о целесообразности проведения эрадикации в рамках терапии данных патологий не стоит (Banić M. et al., 2012).

Заболевания сердечно-сосудистой системы. Остановившись на данной проблеме, стоит отметить, что наибольшая исследовательская активность посвящена связи инфекции *H. pylori* с патологиями сердечно-сосудистой

системы, однако результаты различных исследований являются весьма спорными (Banić M. et al., 2012). Так, в недавнем исследовании Al-Ghamdi и соавт. (2011) показали высокую распространенность анти-*Chlamydia pneumoniae* и анти-*H. pylori* IgG у пациентов с острым коронарным синдромом по сравнению с группой контроля (Al-Ghamdi A. et al., 2011). Jafarzadeh и соавт. (2011) выявили высокую распространенность *H. pylori*, ЦМВ и вирус простого герпеса 1-го типа у пациентов с острым инфарктом миокарда и/или нестабильной стенокардией в сравнении со здоровыми лицами (Jafarzadeh A. et al., 2011). Возможную роль патогенных штаммов *H. pylori* у пациентов с идиопатической аритмией изучали Franceschi и соавт. (2013), результаты данного исследования продемонстрировали большую распространенность высокопатогенных штаммов *H. pylori* (CagA+ VacA+) у этой категории больных (Franceschi F. et al., 2013). С другой стороны, исследование Padmavati и соавт. (2012) в Индии не выявило ассоциаций между *H. pylori*-статусом и заболеваниями сердечно-сосудистой системы (Padmavati S. et al., 2012).

Заболевания неврологического профиля. Связь между инфекцией *H. pylori* и заболеваниями неврологического профиля рядом авторов объясняется возможной ролью инфекции в нарушении гематоэнцефалического барьера (Banić M. et al., 2012; Kountouras J. et al., 2011, 2012). В частности, предполагается, что *H. pylori* способен опосредовано оказывать влияние на целостность гематоэнцефалического барьера, за счет стимуляции выработки ряда провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, TNF α). Так, TNF α приводит к дисрегуляции функции матриксных металлопротеиназ, которые нарушают целостность гематоэнцефалического барьера (Yin P. et al., 2011). Индуцирование компонентов клеточного и гуморального иммунитета инфектом, в рамках молекулярной мимикрии, приводит к перекрестному реагированию с компонентами ЦНС, опосредуя их повреждение. Таким образом, *H. pylori* может играть непосредственную роль в развитии ряда аутоиммунных и дегенеративных патологий ЦНС, хотя доказательная база этих находок пока ограничена (Banić M. et al., 2012).

Иммунологические и аллергические заболевания. Другим интересным вопросом является связь инфекции *H. pylori* и ряда иммуноопосредованных и аллергических заболеваний. Arnold и соавт. (2011) выявили, что *H. pylori* защищает животных от гиперчувствительности воздухоносных путей и профилактирует аллерген-индуцированную легочную и бронхоальвеолярную тканевую инфильтрацию эозинофилами, T_{H2} и T_{H17} клетками (Arnold I. C. et al., 2011). Такая обратная взаимосвязь между инфекцией *H. pylori* и маркерами аллергии была подтверждена у детей в исследовании Serrano и соавт. (2011) (Serrano C. A. et al., 2011).

Сахарный диабет. Высокая распространенность инфекции *H. pylori* была отмечена рядом авторов у пациентов с сахарным диабетом (как I, так и II типа), однако, как предполагается, клиническая значимость этого факта является сомнительной (Suzuki H. et al., 2011; Banić M. et al., 2012).

8.4. ДИАГНОСТИКА ИНФЕКЦИИ *H. PYLORI*

(см. гл. 3)

8.5. ЛЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИИ *H. PYLORI*¹

8.5.1. Принципы эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* и показания для ее назначения

Основным принципом лечения заболеваний, ассоциированных с *H. pylori*, является принцип эрадикации *H. pylori*, подразумевающий полное уничтожение вегетативных и кокковых форм бактерии в слизистой оболочке желудка и ДПК. К сегодняшнему дню предложено значительное количество различающихся по составу и длительности лечения схем ЭТ, обязательным компонентом которых являются антибиотики и ингибиторы протонной помпы (ИПП).

Положительный эффект ЭТ на течение и прогноз целого ряда *H. pylori*-ассоциированных заболеваний доказан в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях, метаанализах, систематических обзорах и отражен в национальных и международных консенсусах (Malfertheiner P. et al., 2012; Ивашкин В.Т. и др. 2012).

По современным представлениям, показаниями для выявления и лечения инфекции *H. pylori* являются следующие состояния:

- ЯБЖ и ДПК;
- MALT-лимфома желудка;
- функциональная диспепсия;
- подготовка к длительной терапии НПВП;
- подготовка к длительной терапии ингибиторами протонной помпы (ИПП);
- атрофия/кишечная метаплазия/дисплазия, выявленные при гистологическом исследовании СОЖ;
- у родственников 1-й степени пациентов, страдающих, оперированных или умерших от РЖ;
- идиопатическая железододефицитная анемия (после тщательного исключения других возможных причин);
- идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура;
- БМ;
- желание пациента, в том числе с целью канцеропревенции поражения желудка.

8.5.2. Схемы эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*

8.5.2.1. Традиционные схемы эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*

В соответствии с консенсусом Маастрихт IV акцент при выборе схемы должен основываться на данных о распространенности резистентных штаммов *H. pylori* к кларитромицину в регионе, так как рост резистентности микроорганизма к данному антибиотику напрямую связывают со снижением эффективности стандартных схем ЭТ (Malfertheiner P. et al., 2012; De Francesco V. et al., 2010; Pajares García J.M. et al., 2007; Маев И.В. и др., 2012).

¹ Раздел написан в соавторстве с канд.мед.наук, доцентом Ю.А. Кучерявым.

Базисными начальными схемами ЭТ являются протоколы первой линии, в случае их неудачи регламентируется переход на схемы второй линии без определения антибиотикорезистентности (табл. 8.1) (Malfertheiner P. et al., 2012).

Таблица 8.1. Схемы эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*, регламентированные консенсусом Маастрихт IV (Флоренция, 2010)

ЭТ	Регионы с низким уровнем распространенности резистентных штаммов к кларитромицину	Регионы с высоким уровнем распространенности резистентных штаммов к кларитромицину
I линия	ИПП + кларитромицин + амоксициллин/метронидазол	Квадротерапия на основе препаратов висмута
	Квадротерапия на основе препаратов висмута	Квадротерапия без препаратов висмута Последовательная терапия
II линия	Квадротерапия на основе препаратов висмута	ИПП + левофлоксацин + амоксициллин
	ИПП + левофлоксацин + амоксициллин	
III линия	Индивидуальный подбор препаратов на основании результатов тестирования резистентности <i>H. pylori</i> к антибиотикам	
Схемы при аллергии на производные пенициллина	ИПП + кларитромицин + метронидазол	Квадротерапия на основе препаратов висмута
	«Терапия спасения» ИПП + кларитромицин + левофлоксацин	
Расшифровка протоколов ЭТ: квадротерапия на основе препаратов висмута — ИПП + метронидазол + тетрациклин + ВТД; квадротерапия без препаратов висмута — ИПП + кларитромицин + амоксициллин + метронидазол; последовательная терапия — ИПП + амоксициллин (первые 5 дней), ИПП + кларитромицин + метронидазол (последующие 5 дней)		

Эрадикационная терапия первой линии

Тройная терапия. В регионах с низкой резистентностью *H. pylori* к кларитромицину (менее 20%) в качестве ЭТ первой линии регламентируется тройная терапия, включающая ингибитор протонной помпы (ИПП), кларитромицин и амоксициллин/метронидазол. При этом замена амоксициллина на метронидазол не дает каких-либо преимуществ, так как эффективность вышеуказанных антибиотиков в схемах тройной терапии рассматривается как эквивалентная (Malfertheiner P. et al., 2012; Ивашкин В.Т. и др., 2012; Маев И.В. и др., 2012). Однако высокий уровень устойчивости к метронидазолу не делает обоснованным широкое применение данного препарата в схемах тройной терапии в России. Тем не менее тройная терапия с метронидазолом может использоваться у пациентов с аллергией на производные пенициллина в регионах с низким уровнем резистентности *H. pylori* к кларитромицину (Malfertheiner P. et al., 2012; Tepes B. et al., 2012).

Схема тройной терапии остается одной из самых востребованных во всем мире.

Кларитромицин рекомендован в составе стандартной тройной терапии в России, Европе, Азии и Америке (Ивашкин В.Т. и др., 2012; William D.S. et al., 2007; Fock K. M. et al., 2009; Malfertheiner P. et al., 2012). Кларитромицин превосходит другие макролиды и метронидазол по активности в отношении *H. pylori*, создает высокие концентрации в тканях (Страчунский Л.С., 1998). Клацид — оригинальный кларитромицин компании «Эбботт» — является

препаратом выбора для назначения в схемах стандартной тройной эрадикационной терапии. Эффективность различных ИПП в схемах эрадикации обсуждается. Анализ 20 исследований, включавших 1795 пациентов группы рабепразола и 1969 пациентов групп других ИПП, показал, что эрадикационная терапия *H. pylori* с рабепразолом более эффективна. Отмечено 80,5% успешной эрадикации в группах рабепразола и 76,2% успешной эрадикации в группах других ИПП. Соотношение шансов эффективной эрадикации OR оказалось 1,21 (95% ДИ 1,02–1,42) в пользу рабепразола (McNicholl A.G. et al., 2012). Расширение спектра препаратов рабепразола и выведение на российский рынок такого лекарственного препарата, как Онтайм, делает лечение для наших пациентов доступнее. Онтайм (рабепразол), таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, зарегистрирован для эрадикации *H. pylori* в комбинации с антибактериальными средствами, лечения различных форм ГЭРБ, синдрома Золлингера–Эллисона, а также для лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения (инструкция по применению препарата от 2013 г.).

Тем не менее за последнее десятилетие эффективность данной схемы упала, и в регионах с высокой распространенностью кларитромицин-резистентных штаммов в популяции ее эффективность редко превышает 80% (Georgopoulos S.D. et al., 2012; Rimbara E. et al., 2011; Gisbert J.P. et al., 2007).

Однако в ряде исследований последних лет отмечается достаточный уровень эрадикации при применении тройной схемы ЭТ. Так, по данным J.P. Gisbert и соавт. (2011), эффективность тройной терапии в Испании за 10 лет (1997–2008) не снизилась и составила 80% (Gisbert J.P., Calvet X., 2011). В Южной Корее в моноцентровом ретроспективном исследовании J.H. Yoon и соавт. (2012) не было выявлено отрицательной динамики эффективности 14-дневной тройной терапии на протяжении 10-летнего периода (2000–2010). Эффективность данной схемы варьировалась от 83,3 до 90,5% (Yoon J.H. et al., 2012). В мультицентровом исследовании в Японии (2012) также были получены данные о достаточной эффективности 7-дневного курса тройной терапии, которая составила 80,7%, при этом частота побочных явлений была на минимальном уровне (4,4%) (Fujioka T. et al., 2012). В целом эти данные подтверждают актуальность широкого применения тройной схемы ЭТ во многих частях света.

Квадротерапия на основе препаратов висмута [ингибитор протонной помпы (ИПП) + метронидазол + тетрациклин + ВТД] рекомендуется в регионах с высокой резистентностью *H. pylori* к кларитромицину (более 20%) в качестве ЭТ первой линии. Данная схема также целесообразна для применения в качестве альтернативы тройной терапии в регионах с низким уровнем распространенности резистентных штаммов к кларитромицину, а также у пациентов с аллергией на производные пенициллина (Malfertheiner P. et al; 2012; Tepes B. et al., 2012; Маев И.В. и др., 2010).

В исследовании M.P. Dore и соавт. (2011) квадротерапия на основе препаратов висмута показала высокие результаты эффективности: 95 и 94% для 14- и 10-дневного протокола соответственно (Dore M.P. et al., 2011). В Китае, по данным M.H. Xu и соавт. (2011), 7-дневная квадротерапия с препаратом висмута была на 15% эффективней эквивалентной по длительности тройной

терапии (Xu M.H. et al., 2011). Тем не менее стоит отметить, что оптимальная длительность этого протокола ЭТ неопределенна и скорее всего индивидуальная для различных регионов мира, хотя наиболее исследованными являются 10- и 14-дневная схема (De Francesco V. et al., 2012).

Квадротерапия без препаратов висмута. В ряде стран, например во Франции, препараты висмута запрещены, поэтому как альтернативу первой линии ЭТ в регионах с высокой резистентностью *H. pylori* к кларитромицину стоит рассматривать квадротерапию, не содержащую препаратов висмута (ИПП + кларитромицин + амоксициллин + метронидазол) (Malfertheiner P. et al., 2012). По мнению ряда авторов, данный протокол ЭТ является одним из наиболее многообещающих в контексте роста антибиотикорезистентности (De Francesco V. et al., 2012; Essa A.S. et al., 2009; Gisbert J.P., Calvet X., 2012). Недавний метаанализ J.P. Gisbert и соавт. (2012), состоящий из 19 исследований (2090 пациентов), продемонстрировал высокий уровень эффективности данной схемы на уровне 88% (Gisbert J.P., Calvet X., 2012). В исследовании, проведенном в Японии (2012), эффективность 7-дневной квадротерапии без препаратов висмута составила 94,9% по сравнению с 68,3% протокола недельной тройной терапии. При этом частота возникновения побочных эффектов достоверно не различалась между данными схемами (Yanai A. et al., 2012).

Последовательная терапия. На сегодняшний момент последовательная ЭТ (первые 5 дней — ИПП + амоксициллин, последующие 5 дней — ИПП + кларитромицин + тинидазол/метронидазол) является одной из наиболее изучаемых схем ЭТ во всем мире. Во многом такой интерес мировой медицинской общности продиктован высокими цифрами эффективности последовательной терапии (De Francesco V. et al., 2012; Tepes B. et al., 2012; Маев И.В. и др., 2012). В рамках консенсуса Маастрихт IV данный протокол ЭТ регламентируется в качестве альтернативной схемы первой линии в регионах с высокой резистентностью *H. pylori* к кларитромицину (Malfertheiner P. et al., 2012).

В серии клинических исследований, проведенных в Италии и Испании (2003–2007), в каждое из которых входило не менее 100 пациентов, последовательная ЭТ показала очень многообещающие результаты, с уровнем эрадикации от 91 до 95% (Hassan C. et al., 2003; Francavilla R. et al., 2005; Delgado J. et al., 2007). По результатам более современных исследований последовательная терапия доказывает свою эффективность во многих регионах мира. Так, в Израиле в исследовании H. Schmilovitz-Weiss и соавт. (2011) эффективность последовательной терапии составила 95,8% (Schmilovitz-Weiss H. et al., 2011). В Южной Корее в исследовании Y.S. Kim и соавт. (2011) эффективность 10-дневной последовательной терапии составила 92,6%, по сравнению с 85% 14-дневной тройной терапии без разницы в частоте побочных явлений (Kim Y.S. et al., 2011). Сходные данные были получены в Тайване в исследовании F.W. Tsay и соавт. (2012), где эффективность последовательной терапии была на 13% выше тройной с эквивалентной частотой побочных явлений (Tsay F.W. et al., 2012). Эти результаты подтверждаются недавним систематическим обзором V. Kate и соавт. (2013), в рамках которого анализировались результаты 17 рандомизированных контролируемых исследований по сравнению эффективности последовательной и тройной схем ЭТ. Так, более высокая эффективность последовательной терапии была отмечена

в 12 исследованиях, в 4 не было выявлено достоверной разницы между двумя протоколами, и только в 1 исследовании тройная терапия была эффективнее последовательной (Kate V. et al., 2013). Кроме того, на настоящий момент преимущества последовательной схемы ЭТ над 10-дневной классической тройной проиллюстрированы метаанализом L. Gatta и соавт. (2013), по результатам которого эффективность последовательной терапии составила 84,3% (79,8–88,4%), в свою очередь, эффективность 10-дневной тройной — лишь 75,3% (69,6–77,9%) (Gatta L. et al., 2013). Таким образом, с учетом субоптимальной эффективности существующих схем ЭТ последовательная терапия является наиболее многообещающим протоколом лечения инфекции в эру растущей антибиотикорезистентности *H. pylori*.

Эрадикационная терапия второй линии

Квадротерапия на основе препаратов висмута. Для регионов с низкой распространенностью резистентных штаммов *H. pylori* к кларитромицину терапией второй линии согласно консенсусу Маастрихт IV при неэффективности тройной терапии первой линии является квадротерапия на основе препаратов висмута (Malfertheiner P. et al., 2012). Стоит отметить, что в качестве терапии второй линии данная схема терпит неудачу в 5–63% случаев (Wu D.C. et al., 2011; Gisbert J.P., 2008). Низкие результаты могут быть обусловлены высоким уровнем распространенности резистентных штаммов к метронидазолу, а также коротким курсом терапии (7 дней) (Chuah S.K. et al., 2011). Ввиду чего рекомендуется учитывать последние факторы при назначении данной схемы в качестве второй линии ЭТ.

Тройная терапия с левофлоксацином. В регионах с высокой распространенностью резистентных штаммов *H. pylori* к кларитромицину, согласно консенсусу Маастрихт IV, терапией второй линии при неэффективности квадротерапии первой линии является тройная терапия с левофлоксацином (ИПП + амоксициллин + левофлоксацин) (Malfertheiner P. et al., 2012).

Стоит отметить, что тройная терапия с левофлоксацином является достаточно эффективной и при использовании в качестве терапии первой линии (De Francesco V. et al., 2012; Tepes B. et al., 2012). Так, по данным M. Berning и соавт. (2011), данный протокол обеспечивает успешную эрадикацию в 72–96% случаев (Berning M. et al., 2011). Однако экспертный совет консенсуса Маастрихт IV предостерегает использовать тройную терапию с левофлоксацином в качестве терапии первой линии с учетом растущего уровня резистентности к левофлоксацину, который в будущем может поставить под угрозу эффективность данного протокола (Malfertheiner P. et al., 2012).

Использование тройной терапии с левофлоксацином в качестве ЭТ второй линии демонстрирует обнадеживающие результаты. Так, в метаанализе J.P. Gisbert и соавт. (2006) данный протокол обеспечивает более высокий уровень эрадикации по сравнению с квадротерапией на основе препаратов висмута (81% и 70% соответственно) после неудачи схемы классической тройной терапии (Gisbert J.P., Morena F., 2006). Два рандомизированных контролируемых исследования в Тайване (2006) и Гонконге (2009) показали, что тройная терапия с левофлоксацином была сопоставимой по эффективности с квадротерапией.

терапией на основе препаратов висмута при применении в качестве второй линии ЭТ (Wong W. M. et al., 2006; Kuo C. H. et al., 2009).

Вместо левофлоксацина в схеме тройной ЭТ теоретически могут быть использованы и другие фторхинолоны. Так, в исследовании S. Miehke и соавт. (2011) применение тройной терапии с моксифлоксацином в качестве терапии второй линии позволило добиться 78,9 и 95% эффективности при 7- и 14-дневных курсах соответственно (Miehke S. et al., 2011).

Эрадикационная терапия третьей линии

В настоящее время в европейских рекомендациях отсутствуют стандартные схемы терапии в случае неудачи ЭТ второй линии (Chuah S. K. et al., 2011). Консенсусом Маастрихт IV рекомендуется выбор терапии на основании определения индивидуальной чувствительности *H. pylori* к антибиотикам (Malfertheiner P. et al., 2012). Тем не менее методы определения чувствительности микроорганизма еще не вошли широко в клиническую практику. В свою очередь чувствительность культуральных методов исследования обычно не превышает 60% (Savarino V. et al., 2000). Кроме того, выявленная чувствительность *in vitro* не всегда соответствует таковой *in vivo*. Ввиду этого несколько эмпирических схем ЭТ третьей линии были предложены для лечения рефрактерной инфекции *H. pylori*.

10-дневная квадротерапия, включающая ИПП, амоксициллин, левофлоксацин и препарат висмута, позволяет достичь 84% эрадикации у пациентов, не ответивших на тройную терапию и квадротерапию на основе препаратов висмута (Hsu P. I. et al., 2008).

Протокол 14-дневной ЭТ с рифабутином (ИПП + амоксициллин + рифабутин) в качестве терапии третьей линии позволяет добиться эффективности в 66% (Gisbert J. P. et al., 2003). Однако терапия рифабутином может быть ассоциирована с миелотоксичностью, лейкопенией и тромбоцитопенией (Apseloff G., 2003).

Другой потенциально эффективной схемой третьей линии ЭТ может являться схема квадротерапии с фуразолидоном (ИПП + ВТД + фуразолидон + тетрациклин). Данный 7-дневный протокол продемонстрировал высокую эффективность (90%) в третьей линии ЭТ (Treiber G. et al., 2002).

8.5.2.2. Альтернативные схемы лечения инфекции *H. pylori*

LOAD схема представляет собой наиболее изучаемый протокол ЭТ в США, демонстрирующий высокий уровень эрадикации *H. pylori* (90%) (Tepes B. et al., 2012). Данная схема состоит из ИПП, левофлоксацина, нитазоксанида^o и доксицилина. По данным P. P. Basu и соавт. (2011), эффективность LOAD схемы составляет 90 и 88,9% при использовании 10- и 7-дневной терапии соответственно по сравнению с 73,3% 10-дневной стандартной тройной терапией (Basu P. P. et al., 2011). В России нитазоксанид^o не зарегистрирован, ввиду чего перспективы применения данной схемы в нашей стране пока туманны.

Гибридная схема. P. I. Hsu и соавт. (2011) сообщили о новой концепции ЭТ, так называемой гибридной схеме (первые 7 дней — ИПП + амоксициллин, последующие 7 дней — ИПП + амоксициллин + кларитромицин +

метронидазол). Среди 117 пациентов успешная эрадикация была достигнута у 99,1% больных. Побочные эффекты наблюдались у 14,5%. Важно отметить, что новая терапия имеет высокую эффективность при лечении резистентных штаммов *H. pylori*, устойчивых к кларитромицину и метронидазолу (Hsu P.I. et al., 2011). Результаты одного исследования при всей показательности требуют проведения дальнейших исследований с использованием гибридной схемы ЭТ в различных популяциях для оценки перспектив широкого внедрения данного протокола в клиническую практику.

Альтернативная квадротерапия без препаратов висмута. Китайские исследователи Н.Ж. Ма и J.L. Wang (2013) предложили альтернативную квадротерапию без препаратов висмута (ИПП + амоксициллин + левофлоксацин + фуразолидон) в качестве терапии первой линии. Согласно полученным данным применение данной схемы в течение 7 дней было ассоциировано с более высокой частотой эрадикации по сравнению с эквивалентной по длительности тройной схемой ЭТ: 94,3% и 73% соответственно. Однако частота побочных эффектов была выше в экспериментальной группе (почти в 2 раза). Тем не менее нежелательные явления носили легкий характер и не требовали отмены терапии (Ma H.J., Wang J.L., 2013).

8.5.3. Факторы, влияющие на эффективность лечения

Эффективность схем ЭТ может зависеть от целого ряда факторов, которые в целом можно разделить на три основные группы в зависимости от происхождения (табл. 8.2):

- факторы, детерминированные микроорганизмом (бактерией);
- факторы, детерминированные макроорганизмом (пациентом);
- факторы, детерминированные врачом.

Таблица 8.2. Факторы, влияющие на эффективность ЭТ

Факторы, детерминированные микроорганизмом (бактерией)	Факторы, детерминированные макроорганизмом (пациентом)	Факторы, детерминированные врачом
Резистентность к антибактериальным препаратам. Реактивация кокковых форм <i>H. pylori</i> в спиралевидные. Высокая бактериальная нагрузка. Вирулентность штамма бактерии (CagA-отрицательные, VacA s2m2)	Низкий комплаенс пациента. Гиперсекреция СК. Полиморфизм гена <i>CYP2C19</i> . Полиморфизм гена <i>MDR1</i> . Полиморфизм гена <i>IL-1 β</i> . Курение. Избыточная масса тела/ожирение. Сахарный диабет	Некорректное назначение ЭТ. Использование дженериков в схемах ЭТ

При этом в клинической практике нередки случаи, когда у одного пациента имеется сочетание сразу нескольких независимых факторов, определяющих неудачу проводимой ЭТ (De Francesco V. et al., 2012; Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., 2013).

8.5.3.1. Факторы, детерминированные бактерией

Резистентность к антибактериальным препаратам (см. 8.5.4).

*Реактивация кокковых форм *H. pylori* в спиралевидные.* Кокковые формы *H. pylori* рассматриваются как естественный эволюционный этап спиралевид-

ных *H. pylori*. Трансформация бактерий в кокковую форму может происходить при неблагоприятных воздействиях факторов окружающей среды (рН, температура), а также при нерациональном применении антибиотиков (Peura D.A., Stowe S.E., 2010). Кокковые формы *H. pylori* утрачивают ферментативную активность и способность к делению, тем самым создаются благоприятные условия для их сохранения в просвете кишечника, а также во внешней среде, откуда они могут передаваться человеку фекально-оральным путем (Кудрявцева Л.В. и др., 2004). В желудке происходит реактивация кокковых форм в активные спиралевидные формы, с последующей колонизацией слизистой оболочки органа. Главным образом клиническое значение кокковых форм обусловлено их невосприимчивостью к антибактериальным препаратам, которые действуют только на активно делящиеся микроорганизмы (Kusters J.G. et al., 1997).

Высокая бактериальная нагрузка. Некоторые исследования показали, что высокая бактериальная нагрузка является существенным фактором риска неэффективности стандартных схем ЭТ (Lai Y.C. et al., 2004; Perri F. et al., 1998). Во многом это может быть определено более высокой вероятностью присутствия на момент начала антибактериальной терапии резистентных штаммов (Kawai T. et al., 2008).

Одним из широко применяемых методов определения бактериальной нагрузки является ¹³С-уреазный дыхательный тест. Считается, что значение δ , превышающее 35% по сравнению с исходным при проведении УДТ, может указывать на высокий риск неудачи ЭТ (De Francesco V. et al., 2012). Тем не менее стоит отметить, что в некоторых исследованиях не было установлено достоверной корреляционной связи между показателями УДТ и терапевтическим исходом (De Francesco V. et al., 2010).

Вирулентность штамма бактерии. Существуют данные, свидетельствующие, что некоторые факторы вирулентности *H. pylori* могут опосредовать чувствительность бактерий к антибактериальной терапии. Некоторые исследования показали, что CagA-позитивные штаммы *H. pylori* являются более восприимчивыми к антибиотикам по сравнению с CagA-отрицательными штаммами. Кроме того, присутствие аллеля VacA s1m1 также увеличивает чувствительность бактерии по сравнению с аллелем VacA s2m2 (van Doorn L.J. et al., 2000). Такая вариабельность чувствительности микроорганизма к антибиотикам может быть опосредована более активным делением CagA-позитивных и VacA s1m1 штаммов бактерии (De Francesco V. et al., 2004).

8.5.3.2. Факторы, детерминированные хозяином (пациентом)

Низкий комплаенс пациента. Несоблюдение пациентом правил приема ЭТ является нередкой причиной неэффективности лечения (De Francesco V. et al., 2012; Graham D.Y., Fischbach L., 2010; O'Connor J.P. et al., 2009). К сожалению, данная проблема является достаточно актуальной для российского контингента пациентов (Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., 2013).

Еще 20 лет назад D.Y. Graham и соавт. продемонстрировали, что пациенты с хорошим комплаенсом имеют более высокую эффективность ЭТ (96%) по сравнению с пациентами с низким комплаенсом (69%) (Graham D.Y. et al., 1992). При этом главной причиной снижения комплаенса является развитие побочных

эффектов на фоне применения ЭТ. Актуальность этой проблемы определена не только тем, что все схемы ЭТ первой линии включают сразу два антибактериальных препарата в высоких дозах, но и длительностью самого курса лечения, который может составлять до 14 дней (O'Connor J.P. et al., 2009).

Частота побочных эффектов при использовании различных схем ЭТ весьма вариабельна. По данным зарубежных авторов, в исследованиях, где назначалась 7-дневная схема ЭТ, частота побочных проявлений достигала 41%, а у 3–10% больных служила причиной отмены лечения (Hudson N. et al., 1995). В свою очередь, пролонгация курса ЭТ до 10–14 дней, как правило, сопровождается развитием побочных проявлений в более чем половине случаев (Peura D.A., Crowe S.E., 2010; Peura D.A., 2006).

Таким образом, профессионализм врача, его способность к убеждению пациента, выстраиванию доверительных отношений имеет фундаментальное значение в контексте терапевтического успеха ЭТ.

Гиперсекреция СК. Как известно, активность различных антибиотиков *in vitro* значительно уменьшается или полностью нивелируется в условиях *in vivo* при очень низких значениях pH желудочного сока. Во многом этот факт объясняет необходимость включения ИПП в схемы ЭТ. В то же время мы сегодня знаем, что *H. pylori* находится в нереплицирующемся, но жизнеспособном состоянии (т.е. становится фенотипически резистентной), когда окружающая его среда имеет pH от 3 до 6 (Scott D. et al., 1998). Повышение pH выше 6 дает бактериям возможность перейти в репликативное состояние, когда они становятся чувствительными к амоксициллину и кларитромицину. При таких же значениях pH отмечается наибольшая устойчивость (максимальный период полураспада) амоксициллина и кларитромицина (Egah P.O. et al., 1997). В пользу указанных выше наблюдений следует отнести и 5,4% преимущество в эффективности ЭТ у лиц с нормацидностью на момент начала приема эрадикационной схемы относительно пациентов с исходно избыточным кислотообразованием (Chang C.S. et al., 1999). Таким образом, пациенты, страдающие заболеваниями, ассоциированными с гиперсекрецией СК (СЗЭ, идиопатическая гиперсекреция СК, системный мастоцитоз), как правило, имеют более низкую эффективность стандартных схем ЭТ (De Francesco V. et al., 2012; Hirschowitz B.I., Haber M.M., 2001; Osefo N. et al., 2009).

Полиморфизм гена CYP2C19. С учетом значимости ИПП в схемах ЭТ принципиальным вопросом являются фенотипические отличия в метаболизме данного класса препаратов. Основным путем метаболизма ИПП является энзимная система цитохрома P450 в печени с участием двух ее изоформ — CYP2C19 (преимущественно) и CYP3A4 (Маев И.В. и др., 2013; Goodman L. S et al., 2011).

Скорость метаболизма, а соответственно и эффективность ИПП, в первую очередь детерминирована полиморфизмом гена, кодирующего изоформу CYP2C19 (Маев И.В. и др., 2008; Chaudhry A.S. et al., 2008). В зависимости от типов мутаций CYP2C19 популяцию можно подразделить на три фенотипические группы (Кучерявый Ю.А., 2009; Chaudhry A.S. et al., 2008):

- «быстрые» метаболизаторы (гомозиготы, нет мутаций):
 - wt/wt(CYP2C19*1/*1);
- «промежуточные» метаболизаторы (гетерозиготы, мутация в одном аллеле):

Париет®

эталон лечения ГЭРБ

ДЕЙСТВУЕТ
С ПЕРВЫХ ЧАСОВ,
УСТРАНЯЕТ СИМПТОМЫ
В ПЕРВЫЙ ДЕНЬ^{4,5}

ЭФФЕКТИВЕН
ВНЕ ЗАВИСИМОСТИ
ОТ ИНДИВИДУАЛЬНОГО
МЕТАБОЛИЗМА^{2,8,9}



МИНИМАЛЬНЫЙ
РИСК ЛЕКАРСТВЕННЫХ
ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ
СРЕДИ ИПП^{6,7}

МАКСИМАЛЬНЫЙ
ПОТЕНЦИАЛ
КИСЛОТОСУПРЕССИИ,
БОЛЬШЕ ПАЦИЕНТОВ
В РЕМИССИИ^{1-3*}



1. Saitoh T. et al. Eur J Clin Pharmacol (2009) 65: 19-31 2. Saitoh T. et al. Hepatogastroenterology 2009; 56 (91-92): 703-6 3. Schrover R. et al. Australian Gastroenterology Week (AGW) 2004, Poster 4. Инструкция по медицинскому применению препарата Париет® 5. Barnett JL, Robinson M. Manag Care (2004) 17-21 6. Holt J. Aliment Pharmacol Ther. Suppl. Ser 2006, 2(2):340-350 7. Flodato et al. World J Gastroenterol 2008 May 21; 14(19): 2980-2985 8. Ken... 9. Zhao F et al. Helicobacter. 2008 Dec, 13(6): 532-41

- wt/m1 (CYP2C19*1/*2);
- wt/m2 (CYP2C19*1/*3);
- «медленные» метаболизаторы (мутация в обоих аллелях):
 - m1/m1 (CYP2C19*2/*2);
 - m1/m2 (CYP2C19*2/*3);
 - m2/m2 (CYP2C19*3/*3).

Пациенты с фенотипом «быстрых» метаболизаторов осуществляют быстрый метаболизм ИПП, а следовательно, антисекреторный эффект от приема ИПП у них имеет меньшую выраженность, чем у пациентов с фенотипами «промежуточных» и «медленных» метаболизаторов (Chaudhry A.S. et al., 2008; Маев И.В. и др., 2013). В контексте ЭТ разница в антисекреторном эффекте может определить более низкий уровень эрадикации *H. pylori* у «быстрых» метаболизаторов (Кучерявый Ю.А., 2009; Маев И.В. и др., 2008; De Francesco V. et al., 2012).

Так, в метаанализе S. Padol и соавт. (2006) была продемонстрирована более высокая эффективность ЭТ у пациентов с фенотипами «медленных» (88,9%) и «промежуточных» (82,7%) метаболизаторов по сравнению с «быстрыми» (70,9%) (рис. 8.5) (Padol S. et al., 2006).

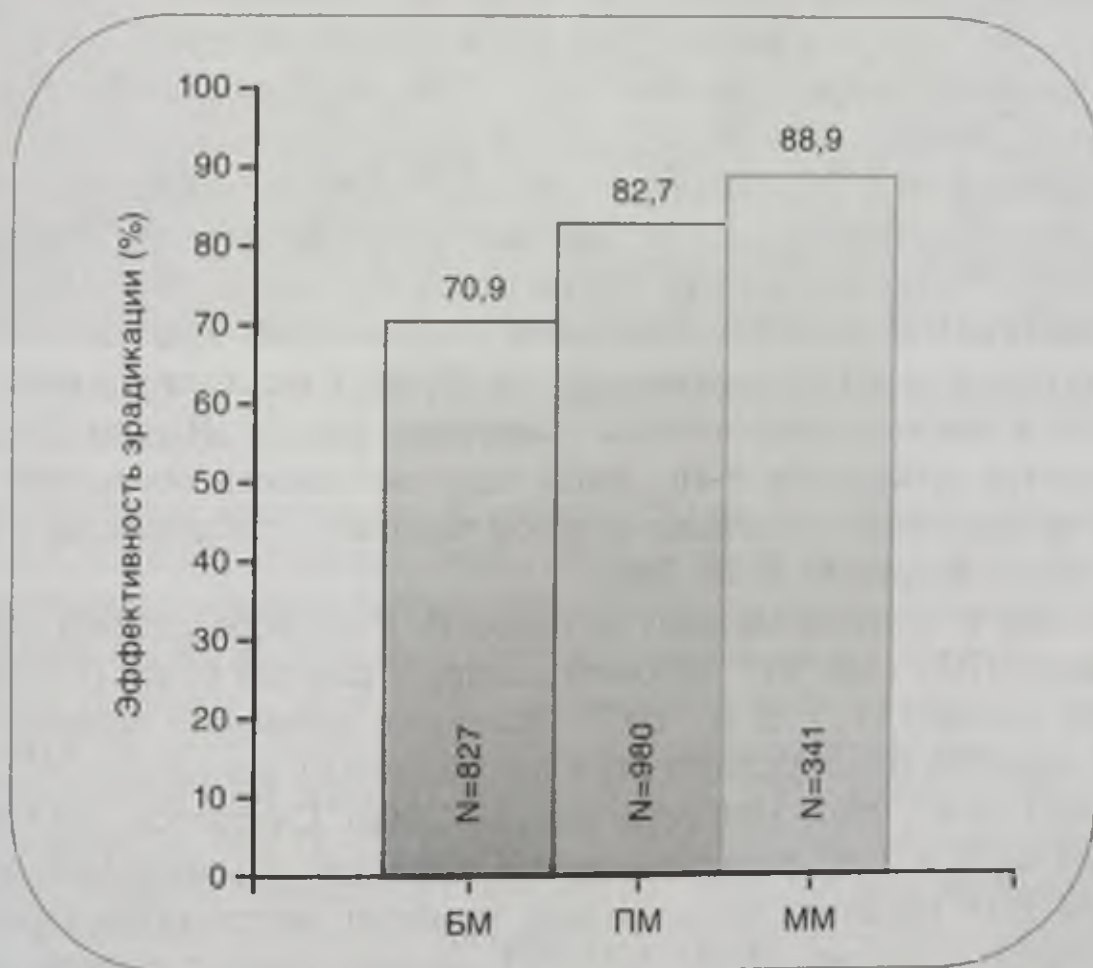


Рис. 8.5. Влияние различных фенотипов CYP2C19 на эффективность ЭТ (Padol S. et al., 2006). БМ — «быстрые» метаболизаторы, ПМ — «промежуточные» метаболизаторы, ММ — «медленные» метаболизаторы

Среди всех представителей ИПП рабепразол и эзомепразол отличаются минимальной зависимостью от фенотипически детерминированных вариантов печеночного метаболизма. Рабепразол частично метаболизируется неэнзиматическим путем, за счет чего менее зависим от полиморфизма гена CYP2C19 (Кучерявый Ю.А., 2009; Маев И.В. и др., 2013; Shi S., Klotz U., 2008).

Эзомепразол является S-энантиомером омепразола, это свойство в рамках феномена стереоселективности обуславливает его более медленную биотрансформацию системой цитохрома P450, в отличие от рацемата (омепразола) (Маев И.В. и др., 2013; Shi S., Klotz U., 2008).

В силу того что молекулярно-генетические исследования малодоступны практикующему врачу в клинической практике, заподозрить «быстрых» метаболизаторов можно, ориентируясь на сохранение болевого абдоминального синдрома на 3–4-е сутки от начала терапии ИПП, а также медленную эндоскопическую динамику при эпителизации эрозий и рубцевании язвенных дефектов у пациента. В свою очередь, недостаточность антисекреторного эффекта от проводимой терапии ИПП можно верифицировать методом 24-часовой внутрижелудочной рН-метрии (Маев И.В. и др., 2013).

Стоит отметить, что применение двойной дозы ИПП у «быстрых» метаболизаторов не всегда позволяет рассчитывать на терапевтический успех (Chaudhry A.S. et al., 2008; De Francesco V. et al., 2012; Shi S., Klotz U. 2008). Так, в исследовании J.C. Yang и соавт. (2011) было продемонстрировано, что увеличение дозы омепразола (с 20 до 40 мг) увеличивает эффективность ЭТ у «быстрых» метаболизаторов, однако в других исследованиях не было получено аналогичных результатов (Lee J.H. et al., 2010; Pan X. et al., 2010; Yang J.C. et al., 2011).

Полиморфизм гена *MDR1*. Как известно, на абсорбцию многих пероральных лекарств может влиять полиспецифичный АТФ-зависимый эффлюксный транспортер — Р-гликопротеин (Р-гп) (Goodman L. S et al., 2011; Higgins C.F., 1992; Leonard G.D. et al., 2003). Последний, осуществляя эффлюкс ксенобиотиков из цитозоля через плазматическую мембрану в межклеточное пространство, является важным компонентом гомеостаза клетки (Higgins C.F., 1992). ИПП являются субстратом Р-гп, ввиду чего активность последнего может влиять на эффективность антисекреторной терапии, а следовательно, успешность ЭТ (Pauli-Magnus C. et al., 2001).

Экспрессия и функциональная активность Р-гп определяется полиморфизмом гена *MDR1* (ABCB1), который кодирует данный белок (Hoffmeyer S. et al., 2000; Leonard G.D. et al., 2003). Наиболее изученной вариацией данного гена является однонуклеотидный полиморфизм в позиции 3435 экзона 26 (Cascorbi I. et al., 2001; Hoffmeyer S. et al., 2000). Считается, что генотипы *MDR1* 3435 С/Т и С/С характеризуются высоким и умеренным уровнем экспрессии Р-гп на апикальном полюсе мембран энтероцитов кишечника. В свою очередь, генотип *MDR1* 3435 Т/Т ассоциирован с низким уровнем экспрессии Р-гп, что обуславливает более высокий уровень абсорбции лекарственного вещества в системный кровоток по сравнению с генотипами С/Т и С/С (рис. 8.6) (Brinkmann U. et al., 2001; Siegmund W. et al., 2002).

Исследований, посвященных оценке влияния полиморфизма гена *MDR1* на эффективность ЭТ, не так много. В работе В. Gawronska-Szklarze и соавт. (2005) генотип *MDR1* 3435 Т/Т был ассоциирован с более высоким уровнем эрадикации *H. pylori*, чем генотип С/С (Gawronska-Szklarz B. et al., 2005). Однако в более позднем исследовании в Японии были получены противоположные результаты. Так, генотип *MDR1* 3435 Т/Т характеризовался более

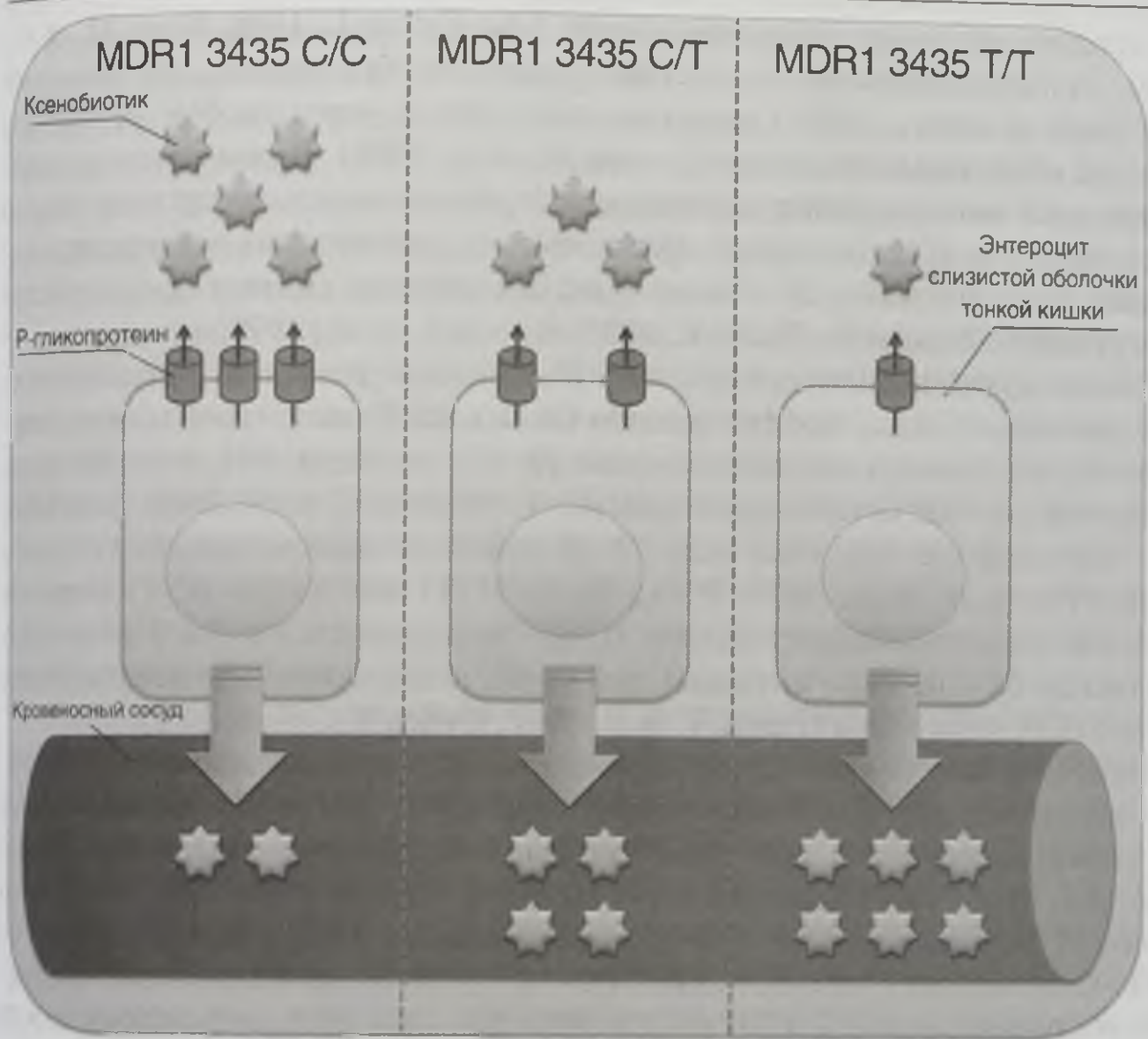


Рис. 8.6. Влияние экспрессии Р-гликопротеина на абсорбцию ксенобиотиков в зависимости от полиморфизма гена *MDR1* 3435

низкой частотой эрадикации *H. pylori* (67%) по сравнению с генотипами С/Т (81%) и С/С (82%) (Furuta T. et al., 2007). Скорее всего, гетерогенность полученных результатов может быть обусловлена различным влиянием полиморфизма гена *MDR1* на фармакокинетику лекарственных средств у европеоидов и азиатов (Komoto S. et al., 2006). Кроме того, нельзя исключать, что на экспрессию Р-гп могут влиять параллельные однонуклеотидные полиморфизмы в других локусах гена *MDR1* (Chowbay B. et al., 2005; Hoffmeyer S. et al., 2000).

Полиморфизм гена *IL-1β*. Интерес к провоспалительному цитокину *IL-1β* в контексте эффективности ЭТ обусловлен широкой вариабельностью биологической активности данного цитокина, и в первую очередь его способностью ингибировать продукцию СК париетальными клетками желудка (Маев И.В. и др., 2008; Wang M. et al., 1999). В многочисленных работах было показано, что *IL-1β* является одним из самых сильных среди известных ингибиторов кислотной продукции (Beales I.L., Calam J., 1998; Wallace J.L. et al., 1991; Wang M. et al., 1999). Так, в одном из исследований М.М. Wolfe и D.J. Nompleggi оценили, что антисекреторный эффект *IL-1β* в 100 раз мощнее, чем у омепразола, и в 6000 раз — чем у циметидина (Wolfe M.M., Nompleggi D.J., 1992). Ингибирующая способность *IL-1β* на желудочное кислотообразование реализуется как напрямую, через воздействие непосредственно на париеталь-

ные клетки, так и опосредованно (Beales I.L., Calam J., 1998; Wang M. et al., 1999). Прямое супрессивное действие на кислотообразование, как полагают W. Schepp и соавт. (1998), может осуществляться через особые рецепторы IL-1 β на париетальных клетках (Schepp W. et al., 1998). В свою очередь, опосредованное ингибирующее действие может реализовываться через активацию рецепторов в центральной нервной системе, расположенных в паравентрикулярном ядре гипоталамуса, а также через стимуляцию синтеза простагландинов группы E (Saperas E., Taché Y., 1993; Saperas E. et al., 1992).

Таким образом, полиморфизм гена *IL-1 β* может детерминировать различный антисекреторный эффект данного цитокина. В настоящий момент наиболее изучен биаллельный полиморфизм *IL-1 β* в позиции -511, который представляется заменой цитозина на тимин (С→Т) (Маев И.В. и др., 2008). Доказано, что полиморфные варианты гена *IL-1 β* являются высокопродуцирующими IL-1 β (Hwang I.R. et al., 2002). У лиц, гомо- (Т/Т) или гетеро- (С/Т) зиготных по высокопродуцирующему аллелю IL-1 β , продуцируется в 4 и 2 раза соответственно больше этого цитокина, чем у лиц, гомозиготных по немутантному аллелю (С/С) этого гена (Furuta T. et al., 2002; Hwang I.R. et al., 2002).

Проведенные к настоящему времени исследования зарубежных авторов констатируют, что полиморфизм гена *IL-1 β -511* существенно влияет на эффективность ЭТ: при наличии Т-аллеля процент эрадикации выше (Furuta T. et al., 2004; Sugimoto M. et al., 2006; Take S. et al., 2003). Согласно обзору M. Sugimoto и соавт. (2009), эффективность ЭТ при генотипе IL-1 β – 511 С/С составляет 77,4% (95% ДИ: 71,9–92,3), что значительно ниже по сравнению с генотипами С/Т и Т/Т (87,2%; 95% ДИ: 84,5–89,5, $p=0,0002$) (рис. 8.7) (Sugimoto M. et al., 2009). Аналогичные результаты были продемонстрированы в нашем исследовании, проведенном в смешанной популяции пациентов Москвы и Московской области (Маев И.В. и др., 2008).

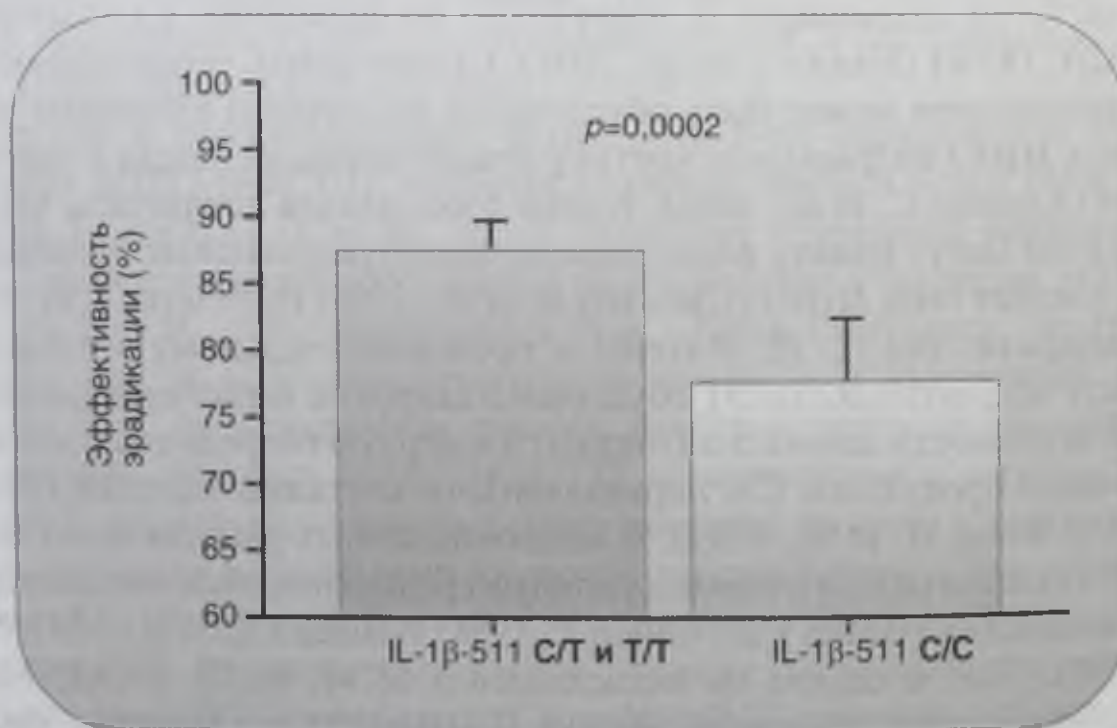


Рис. 8.7. Влияние полиморфизма гена *IL-1 β -511* на эффективность эрадикационной терапии (Sugimoto M. et al., 2009)

Курение. Накопленные данные свидетельствуют, что курение негативно влияет на эффективность ЭТ (Camargo M.C. et al., 2007; Kamada T. et al., 2000; Suzuki T. et al., 2006). В частности, в метаанализе T. Suzuki и соавт. (2006) было продемонстрировано, что эффективность ЭТ на 8,4% выше (95% ДИ: 3,3–13,5%, $p < 0,01$) у некурящих лиц. В свою очередь, ОШ неудачи ЭТ у курильщиков составило 1,95 (95% ДИ: 1,55–2,45, $p < 0,01$) (Suzuki T. et al., 2006).

Истинная причина снижения эффективности ЭТ у этой категории пациентов неизвестна. Считается, что курение может приводить к снижению желудочного кровотока и секреции слизи, тем самым снижая доставку антибиотиков в слизистую оболочку желудка (De Francesco V. et al., 2012). Помимо этого, существует предположение, что курение способно модулировать активность CYP2C19, тем самым изменяя фармакокинетику ИПП (Suzuki T. et al., 2007). Другим возможным объяснением негативного влияния курения на эффективность ЭТ может являться тот факт, что курение приводит к гиперсекреции СК, которая, в свою очередь, снижает показатели активности и стабильности антибиотиков (Labenz J. et al., 1995).

Избыточная масса тела/ожирение. В исследовании M. Abdullahi и соавт. (2008) была выявлена достоверная ассоциация между низкой эффективностью ЭТ и избыточной массой тела или ожирением у пациентов без сахарного диабета. Так, эффективность ЭТ у этой категории больных составила 55,0% по сравнению с 85,4% у лиц с ИМТ¹ < 25 кг/м² (ОШ: 4,77; 95% ДИ: 1,64–13,87, $p < 0,005$) (Abdullahi M. et al., 2008). Механизмы влияния избыточной массы тела и ожирения на эффективность ЭТ являются темой для дискуссий, скорее всего, подобные взаимосвязи могут быть объяснены изменением параметров фармакокинетики (увеличение объема распределения) лекарственных средств и в первую очередь антибиотиков (Goodman L. S et al., 2011; Pai M.P., Bearden D.T., 2007).

Сахарный диабет. В ряде исследований было выявлено негативное влияние сопутствующего сахарного диабета (как I, так и II типа) на эффективность ЭТ. Так, в сравнении с контрольными группами эффективность ЭТ у этой категории больных, как правило, на 30% ниже (Мкртумян А.М. и др., 2010; Gasbarrini A. et al., 1999; Gasbarrini A. et al., 2000; Sargyn M. et al., 2003). Вероятней всего, это обусловлено диабетической ангиопатией слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта, приводящей к нарушению абсорбции антибактериальных препаратов (Sargyn M. et al., 2003). Помимо этого, пациенты с сахарным диабетом более склонны к бактериальным инфекциям, а следовательно, чаще применяют антибиотики, провоцируя формирование резистентных штаммов *H. pylori* (Мкртумян А.М. и др., 2010; Sargyn M. et al., 2003).

8.5.3.3. Факторы, детерминированные врачом

Некорректное назначение ЭТ. На сегодняшний день приходится констатировать, что, несмотря на доступность и адекватность европейских и российских рекомендаций по рациональному лечению инфекции *H. pylori*, в практическом здравоохранении зачастую наблюдаются существенные отклонения от стандарта. В свою очередь, нерациональная ЭТ является фоном для усугубления негативной ситуации, связанной с ростом антибиотикорезистентности *H. pylori*.

¹ Индекс массы тела.

Ввиду объективных трудностей с изучением дефектов в работе практикующих врачей мы до сих пор имеем, пожалуй, единственное крупное исследование при поддержке РГА, показавшее доминирующую частоту ошибок в назначении ЭТ (Страчунский Л.С. и др., 2005):

- диагностика *H. pylori* до лечения — 22,5%;
- контроль эффективности ЭТ — 6,7%;
- нерациональная ЭТ (неправильные схемы, неадекватные дозы, препараты с недоказанной эффективностью) — 81%.

Таким образом, можно признать, что мировой опыт лечения инфекции *H. pylori* на сегодняшний день частично перенят российскими врачами, несмотря на активную работу национальных ассоциаций, большое количество научных публикаций, конференций, симпозиумов и т.п.

Использование дженериков в схемах ЭТ. Значимую часть фармацевтического рынка, в том числе и в России, на текущий момент занимают дженерические препараты, основным преимуществом которых перед оригинальными лекарствами является их ценовая доступность (Белоусов Ю.Б., 2003). Тем не менее далеко не всегда дженерик обладает должной биологической, фармацевтической и терапевтической эквивалентностью с оригинальным препаратом. В связи с чем в настоящее время практикующий врач нередко сталкивается с проблемой недостаточной эффективности дженерических препаратов (Tschabitscher D. et al., 2008). При этом данная проблема актуальна не только для гастроэнтерологии, но и для других областей медицины. Такой негативный тренд может быть обусловлен целым рядом причин, зависящих от производителя лекарственного средства (Tschabitscher D. et al., 2008):

- использование некачественных субстанций;
- использование некачественных вспомогательных веществ;
- малодоступность стран-производителей для контроля в сфере фармацевтической продукции (Индия, Китай, Пакистан и др.).

В России актуальность этой проблемы подчеркивается действующими законодательными актами, регламентирующими врачу выписывать препараты только по международному непатентованному названию (Приказ Минздрава России от 20 декабря 2012 г. №1175н.). С одной стороны, это нивелирует эффект «пролоббирования» определенного препарата медицинскими представителями, а с другой стороны, повышает шанс применения дженерика некачественного производства, ведь законодательная база в области контроля качества дженерических препаратов в России только развивается.

8.5.4. Антибиотикорезистентность *H. pylori*

С учетом того, что антибактериальные препараты на сегодняшний момент являются основными компонентами схем ЭТ инфекции *H. pylori*, эффективность данных препаратов, а следовательно и протоколов ЭТ, напрямую зависит от чувствительности микроорганизма к ним. В настоящее время предметом внимания мирового гастроэнтерологического сообщества является снижение эффективности традиционных схем ЭТ. Интерес к данной проблеме подчеркивается колоссальным числом публикаций, включающим на сегодняшний день более 100 метаанализов контролируемых исследований, посвященных

различным аспектам антихеликобактерной терапии. Главным образом данную негативную тенденцию напрямую связывают с ростом антибиотикорезистентных штаммов *H. pylori* в мире (De Francesco V. et al., 2012; Castro-Fernández M., Vargas-Romero J., 2009). Если в конце 80-х годов прошлого века были описаны лишь единичные случаи выявления резистентных штаммов, то к настоящему времени эта проблема приобрела более массовый и значимый характер. Первые случаи резистентности, зафиксированные в мире, относились к препаратам нитроимидазолового ряда. При этом в настоящее время спектр резистентности *H. pylori* охватывает фактически все антибактериальные препараты, используемые в целях эрадикации микроорганизма (Georgopoulos S.D. et al., 2012). В основе механизмов формирования резистентности *H. pylori* к антибактериальным препаратам преимущественно лежат точечные мутации, обуславливающие альтерацию механизмов действия антибиотиков. При этом спектр мутаций отличается крайней гетерогенностью, что определяется различными точками приложения (мишенями) антибактериальных средств, используемых в схемах ЭТ (Wu W. et al., 2012; Francesco V.D. et al., 2011).

Согласно литературным данным, распространенность резистентных штаммов *H. pylori* растет во всем мире (Georgopoulos S.D. et al., 2012; Iwańczak F., Iwańczak B., 2012; Megraud F.H., 2004; Gerrits M.M., 2004). При этом среди антибиотиков, применяемых в схемах ЭТ *H. pylori* первой линии, наиболее остро стоит проблема резистентности к метронидазолу и кларитромицину, в то время как резистентность к амоксициллину и тетрациклину остается на довольно низком уровне (см. рис. 8.8 на цветной вклейке) (De Francesco V. et al., 2010).

Согласно систематическому обзору De Francesco и соавт. (2010), в общемировой популяции отмечают следующие показатели резистентности *H. pylori* к основным антибиотикам, применяемым в схемах ЭТ (De Francesco V. et al., 2010):

- кларитромицин — 17,2% (95% ДИ: 16,5–17,9);
- метронидазол — 26,7% (95% ДИ: 25,2–28,1);
- амоксициллин — 11,2% (95% ДИ: 9,6–12,7);
- левофлоксацин — 16,2% (95% ДИ: 14,4–18);
- тетрациклин — 5,9% (95% ДИ: 4,7–7,1);
- рифабутин — 1,4% (95% ДИ: 0,81–9);
- полирезистентность — 9,6% (95% ДИ: 8,5–10,7).

Показатели распространенности резистентных штаммов *H. pylori* варьируют в различных географических зонах в широких пределах, коррелируя с общей частотой применения антибиотиков в популяции (Megraud F.H., 2004; Megraud F., 2010). Ярким отражением этой картины является Япония, где рост применения кларитромицина в период с 1993 по 2000 г. пропорционален росту резистентности к этому антибиотику (Perez Aldana L. et al., 2002). Кроме того, следует упомянуть, что в современной Европе за последние десятилетия потоки миграции населения внесли свои изменения в общей карте антибиотикорезистентности как внутри страны, так и в отдельных городах (Elviss N.C. et al., 2005). В целом данный тренд можно экстраполировать и на другие части света.

Резистентность *H. pylori* к кларитромицину. Тенденция к росту резистентности *H. pylori* к кларитромицину четко прослеживается в странах Европы, где

общая резистентность к кларитромицину увеличилась с 9% (1998) до 17,6% (2008–2009) (Glupczynski Y. et al., 2001; Megraud F. et al., 2013). Такой динамике роста кларитромициновой резистентности способствует широкое применение антибиотика в качестве монотерапии респираторных инфекций (Wu W. et al., 2012). Наиболее высокие показатели резистентности к кларитромицину зарегистрированы в Испании — 49,2% (95% ДИ: 38,7–58,2) и Японии — 40,7% (95% ДИ: 28,5–53,3), а низкие в Нидерландах — 0,8% (95% ДИ: 0,3–1,4), Швеции — 1,5% (95% ДИ: 0,1–2,8) и Малайзии — 2,1% (95% ДИ: 0,06–4,2) (De Francesco V. et al., 2010). В России показатель резистентности *H. pylori* к кларитромицину, по обобщенным данным, приближается к рубежу в 20% (Исаева Г.Ш., 2010; Барышникова Н.В. и др., 2009; Осипенко М.Ф. и др., 2012; Дехнич Н.Н., 2011; Перфилова К.М. и др., 2012).

Текущие консенсусные рекомендации регламентируют дифференцированную стратегию выбора схем ЭТ в зависимости от уровня резистентности *H. pylori* к кларитромицину (Malferttheiner P. et al., 2012). Данная позиция объясняется высокой клинической значимостью данного варианта устойчивости по сравнению с резистентностью к метронидазолу (Georgopoulos S.D. et al., 2012; Iwańczak F., Iwańczak B., 2012). Научным базисом этого положения являются результаты метаанализа L. Fischbach и E.L. Evans (2007), включившего 93 исследования (табл. 8.3). Так, в случае резистентности *H. pylori* к кларитромицину эффективность тройной терапии (ИПП + кларитромицин + амоксициллин) падает на 66,2% (95% ДИ: 58,2–74,2), а эффективность тройной терапии с метронидазолом (ИПП + кларитромицин + метронидазол) снижается на 35,4% (95% ДИ: 25,4–45,4) (Fischbach L., Evans E.L., 2007). Эти данные согласуются с более ранней работой F. Megraud (2004), в которой эффективность стандартной тройной терапии в контексте резистентности к кларитромицину падала почти на 70% (с 87,8% до 18,3%) (Megraud F.H., 2004). Таким образом, снижение эффективности стандартных схем тройной терапии при устойчивости к кларитромицину является критическим — 35–70%, определяя высокую клиническую значимость этой вариации резистентности.

Таблица 8.3. Снижение эффективности стандартных схем эрадикационной терапии в контексте резистентности *H. pylori* к кларитромицину и метронидазолу (Fischbach L., Evans E.L., 2007)

Схема ЭТ	Количество исследований	Количество пациентов	Снижение эффективности
ИПП + кларитромицин + амоксициллин	24	2556	66,2% (95% ДИ: 58,2–74,2%)
ИПП + кларитромицин + метронидазол	34	3128	35,4% (95% ДИ: 25,4–45,4%)
ИПП + кларитромицин + метронидазол	34	3128	18,7% (95% ДИ: 13,4–24,0%)
ИПП + амоксициллин + метронидазол	24	1945	30% (95% ДИ: 21,8–38,2%)
ИПП + тетрациклин + метронидазол + препарат висмута	16	899	14% (95% ДИ: 5,4–22,6%)

Примечание: жирным выделен антибактериальный препарат, к которому имеется резистентность

Резистентность *H. pylori* к кларитромицину детерминируется точечными хромосомными мутациями в регионе, кодирующем пептидил-трансферазу (основную мишень макролидов) в V домене 23S рибосомальной РНК (Wu W.

et al., 2012; Francesco V.D. et al., 2011; Megraud F.H., 2004). Наиболее часто встречающимися вариациями таких мутаций являются замена нуклеотидных последовательностей в позициях 2142 (A2142G и A2142C), 2143 (A2143G) (рис. 8.9) (Wu W. et al., 2012; Francesco V.D. et al., 2011; De Francesco V. et al., 2006). Замещение нуклеотидов в данных последовательностях приводит к снижению аффинности макролидов к рибосомам бактериальной клетки, тем самым формируя резистентность. К текущему моменту также описаны и другие точечные мутации: A2115G, G2141A, T2117C, T2182C, T2289C, G224A, C2245T, C2611A, однако их клиническое значение в контексте антибиотикорезистентности пока не установлено, за исключением T2182C и C2611A, ассоциированных с низким уровнем резистентности к кларитромицину (Francesco V.D. et al., 2011; Rimbara E. et al., 2008; Kim J.M. et al., 2008).

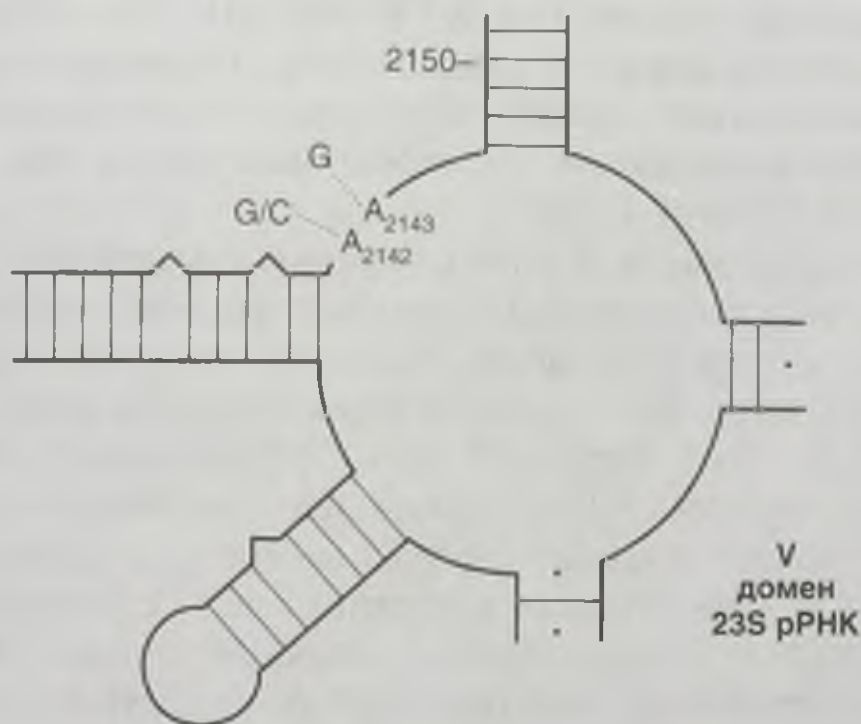


Рис. 8.9. Схематическое изображение V домена 23S рибосомальной рибонуклеиновой кислоты *H. pylori*. Замена нуклеотидных последовательностей в позициях 2142 и 2143 ассоциирована с формированием резистентности к кларитромицину (Gerrits M.M., 2004)

Кроме вышеописанных изменений, в формировании кларитромициновой резистентности может играть роль экспрессия эффлюкс-помп RND-семейства (Wu W. et al., 2012; Hirata K. et al., 2010). Эффлюкс-помпы представляют собой белковые комплексы, обеспечивающие быструю транслокацию (выброс) лекарственного средства из бактериальной клетки наружу, тем самым не давая антибиотику связаться с рибосомой (Paulsen I.T., 2003). Определенный интерес представляют данные о возможном взаимодействии ИПП с эффлюкс-помпами RND-семейства ввиду их структурной аналогии. В частности, помимо супрессии продукции СК, ИПП могут оказывать ингибирующее действие на эффлюкс-помпы, снижая резистивный потенциал *H. pylori* (Francesco V.D. et al., 2011; Zhang Z. et al., 2010). Тем не менее существенной доказательной базы эта позиция пока не имеет.

Резистентность *H. pylori* к производным нитроимидазола (метронидазол, тинидазол). Резистентность *H. pylori* к производным нитроимидазола имеет довольно широкие географические границы. Наиболее высокие показатели

резистентности выявлены в странах Африки — 92,4% (95% ДИ: 88,4–96,3), далее по убыванию: Америка — 44,1% (95% ДИ: 39,2–49,0), Азия — 37,1% (95% ДИ: 32,9–41,3) и Европа — 17,0% (95% ДИ: 15,5–18,5) (De Francesco V. et al., 2010). В Российской Федерации показатель резистентности к метронидазолу, по данным Российской группы по изучению *H. pylori*, стабилизировался в 2001 г. на уровне 55% (Кудрявцева Л. В., 2003). По данным В. В. Цуканова и соавт. (2004), в Красноярске и Абакане выявлены критические уровни резистентности к метронидазолу: 78 и 81% соответственно (Цуканов В. В. и др., 2004). Таким образом, высокий уровень устойчивости к метронидазолу не делает обоснованным широкое применение данного препарата в схемах тройной ЭТ в России (Цуканов В. В. и др., 2013).

Эффективность тройной терапии с метронидазолом (ИПП + кларитромицин + метронидазол) снижается на 18,7% (95% ДИ: 13,4–24,0) в случае резистентности к метронидазолу. В свою очередь, метронидазол-резистентные штаммы *H. pylori* снижают эффективность стандартной квадротерапии (ИПП + тетрациклин + метронидазол + препарат висмута) на 14% (95% ДИ: 5,4–22,6) (Fischbach L., Evans E. L., 2007).

Механизмы устойчивости *H. pylori* к производным нитроимидазола (метронидазол, тинидазол) мало изучены. Считается, что основной причиной резистентности к этой группе препаратов является невозможность антибактериального соединения преобразоваться в свою активную форму (Wu W. et al., 2012; Gerrits M. M., 2004; Megraud F., 2010). Причинами данного феномена могут быть мутации гена *rdxA*, кодирующего кислород-нечувствительную нитроредуктазу и *frxA*, кодирующую флавиноксиредуктазу (Gerrits M. M., 2004; Marais A. et al., 2003). Инактивация последних ведет к снижению трансформации (восстановления) метронидазола в активные дериваты (NO_2^- и NO_2^+), оказывающие повреждающее действие на структуру ДНК (рис. 8.10) (Wu W. et al., 2012; Francesco V. D. et al., 2011; Gerrits M. M., 2004). Тем не менее описаны случаи резистентности *H. pylori* к производным нитроимидазола, не связанные с мутациями *rdxA* и *frxA* (Moore J. M., Salama N. R., 2005). Предполагается, что часть из них могут быть обусловлены низкой активностью NADH-оксидазы или механизмами эффлюкса (Francesco V. D. et al., 2011; Smith M. A., Edwards D. I., 1997).

Резистентность *H. pylori* к амоксициллину. На сегодняшний день в мире не было идентифицировано роста резистентности *H. pylori* к амоксициллину, что оставляет его наиболее важным элементом в схемах ЭТ (De Francesco V. et al., 2012; Georgopoulos S. D. et al., 2012; Iwańczak F., Iwańczak B., 2012; Megraud F., 2004; Megraud F., 2010). Так, в Европе уровень резистентности *H. pylori* к амоксициллину держится на стабильном низком уровне и не превышает 1% (0,5%, 95% ДИ: 0,06–1,06%). Контрастируя с данными европейской популяции, в ряде стран Африки и Азии были выявлены более высокие показатели резистентности к амоксициллину, в частности в Камеруне — 85,6% (95% ДИ: 76,9–91,5) и в Тайване — 36,1% (95% ДИ: 27,9–44,2) (De Francesco V. et al., 2010).

Основной причиной резистентности *H. pylori* к амоксициллину являются мутации в гене *pbp1A*, кодирующем пенициллин-связывающий белок 1А (PBP1), ответственный за катализацию терминальной стадии образования

пептидогликана клеточной стенки бактерий (Wu W. et al., 2012; Francesco V. D. et al., 2011; Guerrits M. M. et al., 2006; Gerrits M. M. et al., 2006). Наиболее часто с амоксициллиновой резистентностью ассоциированы три вариации замены аминокислот (Ser₄₁₄ на Arg, Thr₅₅₆ на Ser, и Asn₅₆₂ на Tyr) в структуре белка (Wu W. et al., 2012). Также описаны точечные мутации генов, кодирующих других представителей семейства пенициллин-связывающих белков (PBP2, PBP3 и PBP4), однако их роль в развитии резистентности к амоксициллину рассматривается как аддитивная (Francesco V. D. et al., 2011; Gerrits M. M. et al., 2006; Rimbara E. et al., 2008).

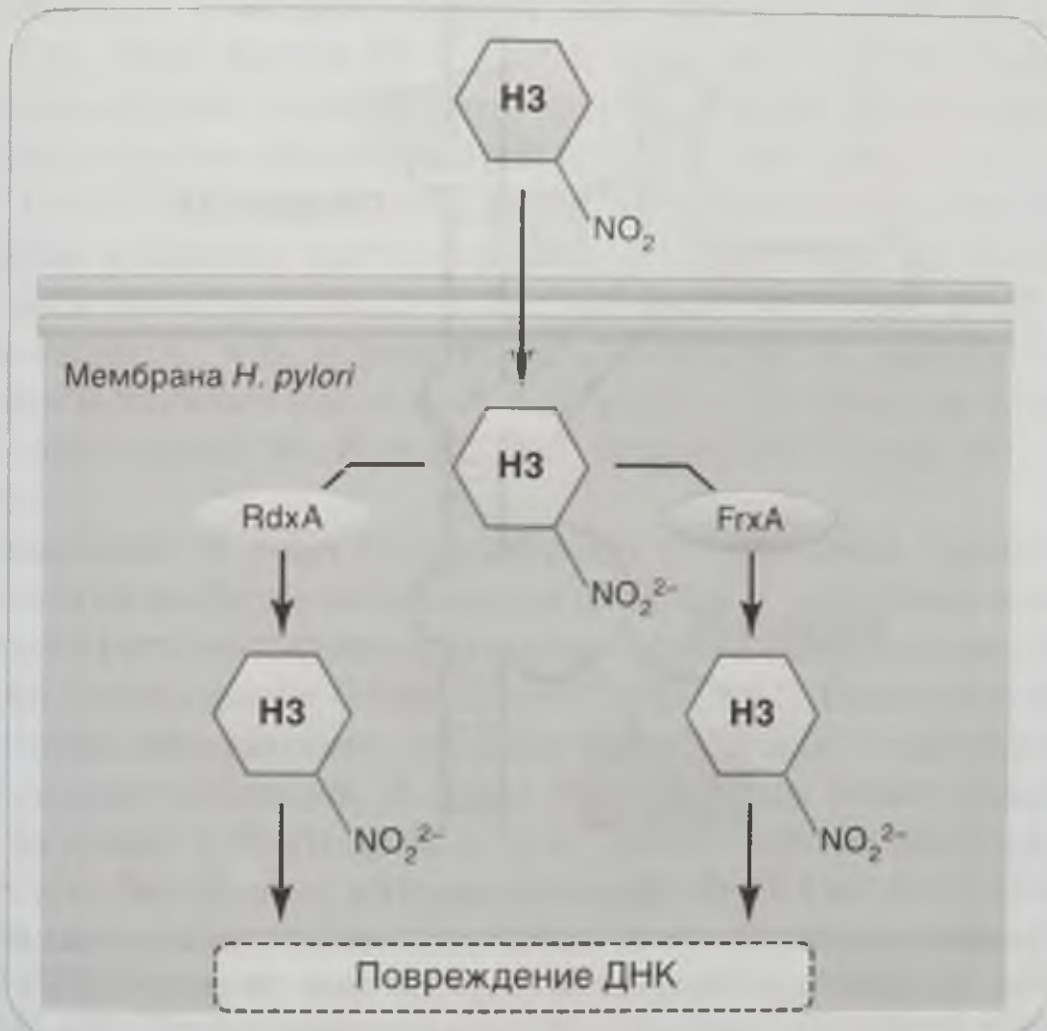


Рис. 8.10. Роль дефектов кислород-нечувствительной нитроредуктазы (RdxA) и флавиноксиредуктазы (FrxA) в формировании резистентности *H. pylori* к нитроимидазолам (H3) (Wu W. et al., 2012; Guerrits M. M. et al., 2006)

Кроме того, определенную роль в формировании резистентности *H. pylori* к амоксициллину могут играть механизмы снижения проницаемости мембраны микроорганизма. Последнюю биологическую характеристику связывают с альтерацией функций белков наружной мембраны *H. pylori*, кодируемых генами *hopB* и *hopC* (Co E. M., Schiller N. L., 2006).

Резистентность *H. pylori* к тетрациклину. В целом резистентность *H. pylori* к тетрациклину в мире находится на низком уровне. Так, в Европе этот показатель составляет 2,1% (95% ДИ: 1,1–3,5), в Азии — 2,4% (95% ДИ: 1,0–3,8), а в Америке — 2,7% (95% ДИ: 1,1–4,4). В странах Африки резистентность встречается значительно выше (43,9%, 95% ДИ: 35,4–52,4) (De Francesco V. et al., 2010). В России тетрациклин-резистентные штаммы *H. pylori* не выявлены (Кудрявцева Л. В., 2003).

Основной причиной резистентности *H. pylori* к тетрациклинам являются мутации в генах, кодирующих 16S рибосомальной РНК (*rrnA* и *rrnB*) (Wu W. et al., Gerrits M. M., 2004; Nonaka L. et al., 2005). При этом наиболее частой мутацией считается замена нуклеотидного триплета $AGA_{926-928} \rightarrow TTC$ (рис. 8.11), приводящая к снижению аффинности антибиотика к рибосоме на 24–52% (Francesco V. D. et al., 2011; Wu J. Y. et al., 2005). К другому механизму устойчивости к тетрациклину относят активность белка Tet(O), являющегося антагонистом антибиотика, препятствующим его связи с рибосомой и последующей остановке синтеза белка (Trieber C. A. et al., 1998).

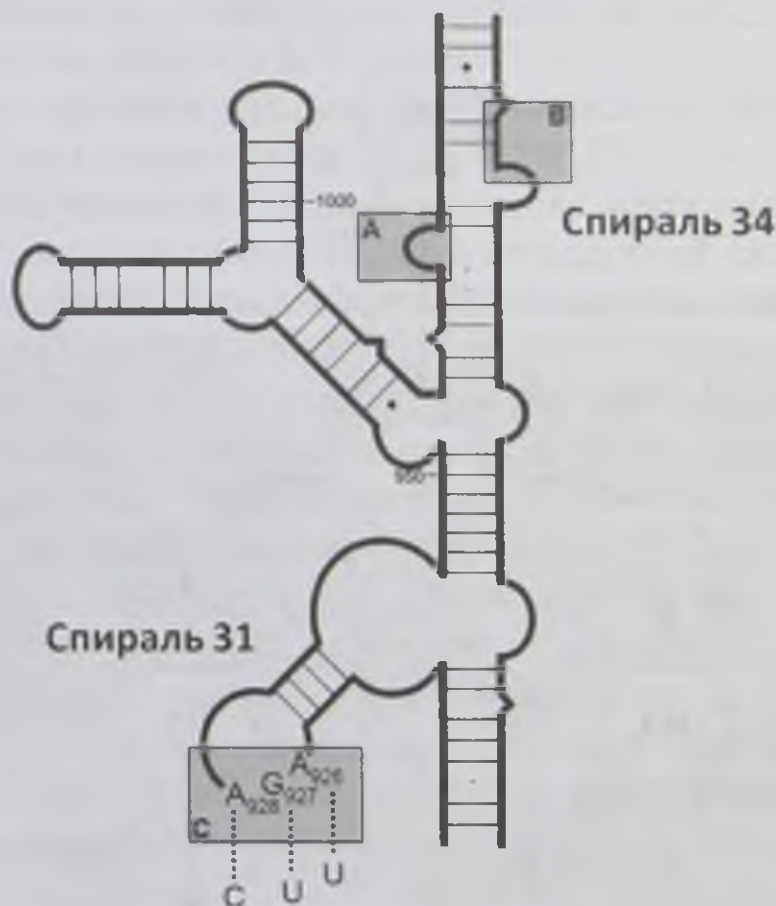


Рис. 8.11. Схематическое изображение тетрациклин-связывающего региона 16S рибосомальной рибонуклеиновой кислоты. Замена нуклеотидного триплета $AGA_{926-928} \rightarrow TTC$, ассоциирована с формированием резистентности к тетрациклину (Gerrits M. M., 2004)

Резистентность *H. pylori* к фторхинолонам. Резистентность *H. pylori* к анти-микробным препаратам фторхинолонового ряда в Европе составляет 24,1% (95% ДИ: 20,7–27,4), что выше по сравнению со странами Азии, где этот же показатель составляет 11,6% (95% ДИ: 9,5–13,7). Однако в странах Азии показатели резистентности сильно варьируют от 2,6% (95% ДИ: 0,3–4,8) в Гонконге до 14,9% (95% ДИ: 11,8–18,0) в Японии (De Francesco V. et al., 2010). Экспертами отмечается, что широкое использование препаратов этой линии в современной медицине четко коррелирует с ростом резистентных штаммов *H. pylori* в популяции (Wu W. et al., 2012; Megraud F., 2010).

Несмотря на то что на настоящий момент препараты фторхинолонового ряда используются в схемах ЭТ второй линии, резистентность к ним может иметь существенное клиническое значение. В частности, ряд небольших исследований показывают, что резистентность к фторхинолонам может снизить эффективность схем с использованием данной группы препаратов на 30–60% (Perna F. et al., 2007; Nishizawa T. et al., 2008).

Резистентность к антимикробным препаратам фторхинолонового ряда связана с изменениями нуклеотидных последовательностей в гене *gyrA* (в позициях 87, 88, 91), кодирующем субъединицу А бактериальной ДНК-гиразы (Wu W. et al., 2012; Francesco V.D. et al., 2011; Gerrits M.M., 2004; Bogaerts P. et al., 2006; Fujimura S. et al., 2004). Значение мутаций гена *gyrB* в формировании резистентности к фторхинолонам является минимальным (Tankovic J. et al., 2003).

Резистентность *H. pylori* к рифабутину. Рифабутин довольно редко используется в схемах ЭТ *H. pylori* и в целом считается, что устойчивость к данному антибиотику у микроорганизма довольно низкая (Wu W. et al., 2012; Megraud F.H., 2004; Gerrits M.M., 2004; Megraud F., 2010). Существующие исследования в Европе подтверждают это утверждение. Так, в Германии показатель резистентности составляет 1,4% (95% ДИ: 0,8–1,9), а в Англии — 6,6% (95% ДИ: 3,6–9,7) (Glocker E. et al., 2007; Chisholm S.A. et al., 2007). В недавнем исследовании в Японии частота выделения рифабутин-резистентных штаммов оказалась предельно низкой — 0,24% (Nishizawa T. et al., 2011).

Предполагается, что механизм резистентности к рифабутину связан с точечными мутациями в гене *rpoB*, кодирующем β -субъединицу бактериальной РНК-полимеразы (Wu W. et al., 2012; Francesco V.D. et al., 2011; Heep M.S. et al., 2000).

Резистентность *H. pylori* к нитрофуранам (фуразолидон). Данных о частоте встречаемости нитрофуран-резистентных штаммов *H. pylori* очень мало. Текущие консенсусы не регламентируют применение фуразолидона в схемах, как первой, так и второй линии терапии (Malfertheiner P. et al., 2012). Однако невысокая стоимость препарата обуславливает его достаточно широкое применение в странах с низким доходом населения. В Китае была выявлена резистентность к фуразолидону на уровне 8,7% (Heep M.S. et al., 2000). Наиболее высокий показатель резистентности был выявлен в Иране и составил 61,4% (Abadi A.T. et al., 2011).

Устойчивость к нитрофуранам может быть опосредована мутациями в генах *porD* и *oorD*, кодирующих δ -субъединицы пируват-флаводоксин-оксидоредуктазы и 2-оксоглутаратредуктазы соответственно (Su Z. et al., 2006).

Мультирезистентность *H. pylori*. С начала 90-х годов прошлого столетия отдельно стоит проблема появления и роста количества полирезистентных штаммов *H. pylori* (Georgopoulos S.D. et al., 2012; Megraud F.H., 2004; Megraud F., 2010). Актуальность этой проблемы подчеркивается тем, что частота неудачной эрадикации в случае полирезистентности составляет 65% и выше (Megraud F., 2010).

В настоящее время в азиатской популяции уровень выявления мультирезистентных штаммов *H. pylori* составляет 8,3% (95% ДИ: 4,9–11,7), в Америке — 15,0% (95% ДИ: 11,3–18,7), а в Европе — 8,9% (95% ДИ: 7,8–10,1) (De Francesco V. et al., 2010). В Российской Федерации также выявлена тенденция к росту полирезистентных штаммов *H. pylori* с 5,5% в 1996 г. до 11,2% в 2001 г. (Кудрявцева Л. В., 2003).

Вышеперечисленные данные о структуре антибиотикорезистентности *H. pylori*, включая механизмы развития, мировую распространенность и влияние на эффективность традиционных схем ЭТ, представлены в табл. 8.4.

8.5.5. Возможности оптимизации эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*

С учетом отсутствия принципиально новых препаратов для лечения инфекции *H. pylori* особую актуальность приобретают аспекты оптимизации существующих схем ЭТ (Маев И. В. и др., 2013; Teres V. et al., 2012). При этом под словом «оптимизация» необходимо понимать не только повышение эффективности ЭТ, но и улучшение аспектов безопасности и переносимости протоколов лечения, которые могут, в свою очередь, влиять на увеличение комплаентности (табл. 8.5).

Таблица 8.4. Краткая характеристика структуры антибиотикорезистентности *H. pylori* (сводные данные: Wu W. et al., 2012; Francesco V. D. et al., 2011; De Francesco V. et al., 2010; Fischbach L., Evans E. L., 2007; Perna F. et al., 2007; Nishizawa T. et al., 2008)

Антибиотик	Механизмы формирования резистентности	Распространенность резистентных штаммов в мире, %	Снижение эффективности протоколов ЭТ, %
Кларитромицин	Точечные мутации в гене 23S рибосомальной РНК; эффлюкс	17,2	На 35–70
Нитроимидазолы	Мутации генов <i>rdxA</i> , <i>frxA</i> ; инактивация NADH-оксидазы; эффлюкс	26,7	На 14–30
Амоксициллин	Мутации гена <i>pbp1A</i> ; снижение проницаемости мембраны <i>H. pylori</i>	11,2	Нет данных
Тетрациклины	Точечные мутации в гене 16S рибосомальной РНК; активация белка Tet(O); эффлюкс	5,9	Нет данных
Фторхинолоны	Точечные мутации в генах <i>gyrA</i> и <i>gyrB</i>	16,2	на 30–60
Рифамицины	Точечные мутации в гене <i>rpoB</i>	1,4	Нет данных
Нитрофураны	Точечные мутации в генах <i>porD</i> и <i>oorD</i>	Нет данных	Нет данных

Таблица 8.5. Актуальные возможности оптимизации эрадикационной терапии: сравнительный анализ (Маев И. В. и др., 2014)

Метод оптимизации ЭТ	Повышение эффективности протокола, %	Влияние на частоту побочных эффектов	Минусы/ ограничения
Пролонгация курса	3–5	Повышение	Снижение комплаентности. Негативное влияние на фармакоэкономические показатели
Использование двойных доз ИПП	6–10	—	Ситуация «off label»
Добавление висмута трикалия дицитрата (ВТД) четвертым компонентом в схему	15–20	—	—
Использование адьювантной терапии с применением пробиотиков	До 13	Снижение	Ограниченный выбор препаратов с доказанной эффективностью на территории России

В современной клинической практике наиболее доступными методами оптимизации ЭТ являются:

- пролонгация протокола ЭТ;
- применение высоких доз ИПП;
- включение ВТД в состав схем ЭТ;
- применение джозамицина в схемах тройной ЭТ;
- использование адьювантной терапии с применением пробиотиков.

Пролонгация протокола ЭТ является самым распространенным и изученным способом повышения эффективности лечения (Terpes V. et al., 2012). Тем не менее в эру растущей антибиотикорезистентности актуальность этого способа снижается. Если ранее согласно выводам консенсуса Маастрихт III (2005) пролонгация курса ЭТ с 7 до 10–14 дней повышала уровень эффективности на 9–12%, в настоящее время этот шаг обеспечивает всего 3–5% преимущество при потенциально неблагоприятных фармакоэкономических показателях (увеличение стоимости курса лечения ИПП и антибактериальными препаратами) (Malfertheiner P. et al., 2007; Malfertheiner P. et al., 2012). Помимо этого, пролонгация курса ЭТ, как правило, увеличивает частоту нежелательных побочных явлений от лечения, оказывая негативное влияние на комплаентность пациента (O'Connor J.P. et al., 2009).

Применение высоких доз ИПП. Концепция назначения ИПП в высоких дозах (удвоенная относительно стандартной в прежнем режиме — дважды в сутки) является еще одним решением проблемы снижающейся эффективности стандартной тройной ЭТ первой линии (Кучерявый Ю.А., Баркалова Е.В., 2012; Маев И.В. и др., 2013). На настоящий момент целесообразность удвоения доз ИПП подтверждена серьезной доказательной базой. Среди первых доказательных работ в этом направлении нужно вспомнить метаанализ M. Vallve и соавт. (2002), в котором удалось показать, что использование стандартных доз ИПП дает 6,2% intention to treat (ИТТ) — 8% (анализ по протоколу) преимущество в эффективности эрадикации над половинными дозами (для ИПП первых генераций — омепразола, пантопразола, лансопразола и рабепразола) (Vallve M. et al., 2002). С момента публикации этой работы применение ИПП в стандартных дозах (омепразол, эзомепразол и рабепразол — 20 мг, лансопразол — 30 мг и пантопразол — 40 мг) 2 раза в сутки стало базой для всех схем ЭТ (Peura D.A., Crowe S.E., 2010; Gasparetto M. et al., 2012; Malfertheiner P. et al., 2007; Кучерявый Ю.А., Баркалова Е.В., 2013). Подтверждение результатов вышеназванного исследования демонстрировалось и в более поздних работах. Так, по результатам метаанализа, проведенного A. Villoria и соавт. (2008), двойные дозы ИПП дают в среднем 8% преимущество над стандартными дозами ИПП (Villoria A. et al., 2008).

Обоснованность концепции о необходимости более мощной антисекреторной терапии для повышения уровня эрадикации нашла свое отражение и в последнем метаанализе A.G. McNicholl и соавт. (2012), включавшем 35 исследований (5998 пациентов). Данная работа показала достоверные преимущества более мощных в плане антисекреторного эффекта эзомепразола и рабепразола над ИПП первых генераций в схемах ЭТ на 4,7 и 4,1%, соот-

ветственно (ОШ 1,32 (95% ДИ: 1,01–1,73) и 1,21 (95% ДИ: 1,02–1,42), соответственно) (McNicholl A. G. et al., 2012).

Таким образом, более выраженное антисекреторное действие двойных доз ИПП определяет значимое повышение эффективности схем ЭТ первой линии за счет различных факторов, среди которых наиболее важным можно признать повышение устойчивости кларитромицина и амоксициллина при слабых значениях pH (Кучерявый Ю.А. и др., 2013). Действительно, согласно экспериментальным данным, добиться 100% эрадикации инфекции *H. pylori* можно только в том случае, если среднесуточный pH в желудке достигает 6,4 (5,0–7,6), что достоверно выше среднего pH в желудке у лиц с неэффективным лечением [5,2 (2,2–6,2), $p=0,0131$]. Кроме того, 100% эрадикация возможна только у тех пациентов, у которых отмечался уровень pH в теле желудка выше 4 на протяжении 90% времени и более в течение суток даже в присутствии кларитромицин-резистентных штаммов *H. pylori* (Sugimoto M. et al., 2007). Так, в исследовании G. Manes и соавт. (2005) увеличение дозы омепразола до 80 мг/сут давало 20% преимущество у лиц с кларитромицин резистентными штаммами (Manes G. et al., 2005).

Происходит ли аналогичный эффект при использовании иных схем, а также растет ли эффективность при утроении и большем увеличении доз ИПП, на сегодняшний день остается предметом изучения. Необходимо отметить, что, несмотря на рекомендации Маастрихт IV и Российской гастроэнтерологической ассоциации, удвоение доз ИПП в схемах ЭТ не отражено в инструкциях к применению ИПП, а соответственно следование подобным рекомендациям трактуется как «off label».

Включение ВТД в состав схем ЭТ. На сегодняшний день можно констатировать, что включение ВТД в состав схем ЭТ является одним из наиболее эффективных и доступных способов оптимизации лечения инфекции *H. pylori*.

Важно отметить, что ВТД является единственным антихеликобактерным средством, к которому не было отмечено формирования резистентности микроорганизма (Peura D.A., Crowe S.E., 2010; Маев И.В. и др., 2014). Во многом это объясняется многокомпонентным механизмом действия ВТД на *H. pylori*, за счет чего микроорганизм не может модифицировать все эффекторные цели ВТД, а следовательно, развить устойчивость (рис. 8.12).

К сегодняшнему дню известно, что ВТД обладает выраженным прямым и опосредованным антихеликобактерным действием за счет целого спектра механизмов, делающих данный препарат одним из средств выбора для проведения ЭТ (Ge R. et al., 2012; Кучерявый Ю.А., Гаджиева М.Г., 2005; Маев И.В. и др., 2014). Так, ВТД нарушает обменные процессы внутри бактерии, в первую очередь за счет альтерации метаболизма железа и никеля (Bland M.V. et al., 2004; Cun S. et al., 2008). Нарушение обменных процессов приводит к снижению синтеза АТФ, белка и компонентов мембраны *H. pylori* (Peura D.A., Crowe S.E., 2010; Ge R. et al., 2012; Bland M.V. et al., 2004). Также, ВТД, преципитируясь на мембране бактерии, приводит к снижению подвижности и адгезивных свойств *H. pylori* (Stratton C.W. et al., 1999). При этом важно отметить, что препарат легко проникает в желудочные ямки и захватывается эпителиоцитами, что позволяет оказывать влияние на бактерии, находящиеся внутри клеток (Кучерявый Ю.А., Гаджиева М.Г., 2005).

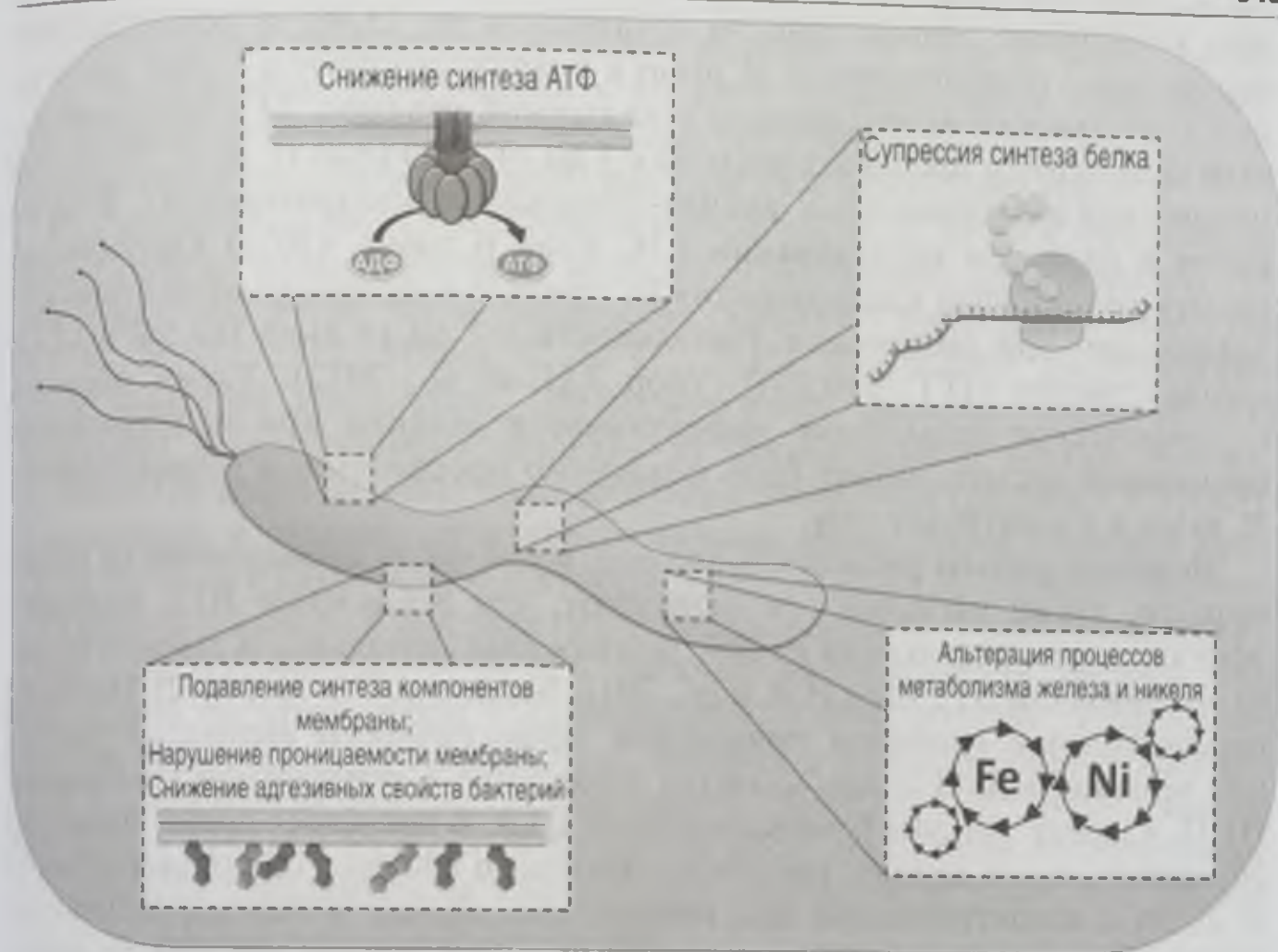


Рис. 8.12. Механизмы антихеликобактерного действия висмута трикалия дицитрата (Маев И. В. и др., 2014)

Помимо антибактериального эффекта, ВТД также обладает свойствами цитопротекции. В частности, благодаря связыванию с гликопротеинами эпителиоцитов в краях и дне язвы, ВТД образует на слизистой оболочке желудка аналог прикрепленного слизистого геля, защищающего эпителиоциты от воздействия кислотно-пептического фактора. Такая протекция потенцирует репаративные процессы в зоне эрозивно-язвенных дефектов (Peura D.A., Crowe S.E., 2010; Bland M.V. et al., 2004). Кроме того, ВТД обладает свойствами опосредованной цитопротекции за счет стимуляции синтеза простагландинов группы E, повышения выделения HCO_3^- мукоцитом в желудочную слизь, а также связывания пепсина (Peura D.A., Crowe S.E., 2010; Ge R. et al., 2012).

Другим доказанным эффектом ВТД является выраженное антиоксидантное действие. Препарат подавляет процессы перекисного окисления липидов, тем самым защищая молекулы ДНК от воздействия реактивных форм кислорода. Данный аспект особенно интересен с точки зрения канцеропревенции, так как альтерация молекул ДНК — прямой путь к мутациям, ассоциированным с неопластической трансформацией ткани (Grisham M.V. et al., 2000).

Стоит отметить, что ВТД рассматривается как перспективное средство для преодоления резистентности *H. pylori* к антибиотикам (Williamson R., Pirkin G.A., 1998). Так, в контексте антибиотикорезистентности интересны результаты исследования Q. Sun и соавт. (2010), продемонстрировав-

шие повышение эффективности эрадикации на 15,4% и потенциальное преодоление резистентности *H. pylori* к кларитромицину в случае увеличения длительности использования стандартной тройной ЭТ с дополнительным включением препарата висмута с 7 до 14 дней (Sun Q. et al., 2010) (так называемая альтернативная висмут-содержащая квадротерапия). В то же время в недавнем исследовании J.Н. Yoon и соавт. (2012) классическая висмут-содержащая квадротерапия не привела к приросту эффективности эрадикации при увеличении длительности с 7 до 14 дней [83,5% и 87,7% соответственно (ITT; $p > 0,05$)] (Yoon J.Н. et al., 2012). Таким образом, специфическое повышение эффективности лечения при использовании препаратов висмута может быть объяснено преодолением резистентности *H. pylori* к кларитромицину.

Недавние работы российских авторов, в том числе проведенные на нашей кафедре, также наглядно демонстрируют, что добавление ВТД повышает эффективность эрадикации на 20%, подчеркивая актуальность данного способа оптимизации ЭТ (Маев И.В. и др., 2012; Бордин Д.С. и др., 2012). Наиболее перспективным способом повышения эффективности антихеликобактерной терапии первой линии является добавление к стандартной комбинации ИПП, кларитромицина и амоксициллина ВТД. В последнее время появились обнадеживающие данные, свидетельствующие о преодолении резистентности *H. pylori* к кларитромицину при применении данной четырехкомпонентной схемы. Назначение такой схемы при 14-дневном режиме лечения позволяет достигнуть эрадикации *H. pylori* у 93,7% пациентов, а при наличии резистентных к кларитромицину штаммов данной бактерии лечение оказывается успешным в 84,6% случаев, что является вполне приемлемым результатом (Маев И.В., Самсонов А.А. и др., 2012).

Другим наглядным примером существенного преимущества включения ВТД в схемы ЭТ являются данные из Турции. Почти 30 исследований, проведенных в период с 2001 по 2005 г., продемонстрировали несостоятельность эффективности классической тройной ЭТ, не превышающей 65% (Kadayifci A. et al., 2006).

В свою очередь, недавнее исследование В. Ergül и соавт. (2013) показало существенное увеличение эффективности тройной схемы ЭТ при включении ВТД до 90,7% (Ergül В. et al., 2013).

Таким образом, применение ВТД актуально не только в схемах классической квадротерапии, но также четвертым компонентом в схемах стандартной тройной ЭТ первой линии, в целях оптимизации эффективности эрадикационного протокола. Эта позиция поддерживается современными российскими рекомендациями (2012–2013 гг.) (Ивашкин В.Т. и др., 2012; Стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с *H. pylori* заболеваний, 2013), базисом которых являются результаты исследований, демонстрирующих дополнительный прирост эффективности эрадикации на 15–20% при включении ВТД четвертым компонентом в схему стандартной тройной ЭТ. Помимо этого, недавний клинический опыт зарубежных коллег демонстрирует нам целесообразность включения ВТД в схемы последовательной терапии (Uygun A. et al. 2012).

Использование джозамицина в схемах тройной ЭТ. Для *H. pylori* характерна перекрестная резистентность ко всем существующим макролидам. Тем не менее применение более передовых представителей этой группы антибактериальных средств может иметь ряд терапевтических преимуществ.

Как известно, в формировании резистентности *H. pylori* к макролидам играют роль не только точечные мутации, изменяющие конформацию 23S рибосомальной РНК, но и экспрессия эффлюкс-помп RND-семейства (Wu W. et al., 2012; Hirata K. et al., 2010). Последние представляют собой белковые комплексы, обеспечивающие быструю транслокацию (эффлюкс) лекарственного средства из бактериальной клетки наружу, тем самым не давая антибиотику связаться с рибосомой (Paulsen I. T., 2003). Джозамицин, в отличие от кларитромицина, имеет более сложную пространственную и химическую структуру, состоящую из 16-членного лактонного кольца и длинной боковой цепи (Georgopoulos A., Vuxbaum A., 2004). Данные структурные особенности снижают эффективность эффлюксных механизмов по отношению к джозамицину. Таким образом, к джозамицину не развивается резистентность, связанная с экспрессией эффлюкс-помп и характерная для других макролидов (Моисеев С. В., 2005). Однако этот новый активно изучаемый механизм несет пока лишь теоретические преимущества джозамицина в эрадикации инфекции *H. pylori*, что следует доказать ожидаемыми исследованиями.

Конкурентное ингибирование CYP3A4 при одновременном применении макролидов и других лекарственных средств, метаболизирующихся этим изоферментом, может привести к развитию нежелательных лекарственных взаимодействий. Джозамицин имеет меньшую аффинность к CYP3A4, ввиду чего риск формирования лекарственных взаимодействий у него меньше, чем у кларитромицина (Georgopoulos A., Vuxbaum A., 2004; Рачина С. А., Судилова Н. Н., 2007).

Важно отметить, что джозамицин характеризуется способностью воздействовать на микроорганизмы, расположенные внутриклеточно, вместе с тем низкая степень связывания с белками плазмы (~15%) позволяет препарату хорошо распространяться в тканях, что весьма актуально при лечении *H. pylori*. При этом джозамицин более устойчив к кислой среде желудка, что также усиливает теоретическую базу его преимуществ (Georgopoulos A., Vuxbaum A., 2004).

Положительный клинический опыт отечественных и зарубежных специалистов по применению джозамицина в схемах лечения инфекции *H. pylori* позволяет рассматривать этот препарат как перспективную альтернативу кларитромицину (Liu W. Z. et al., 2000; Маев И. В. и др., 2000; Кирика Н. В. и др., 2004; Паролова Н. И., 2008). Так, опираясь на открытые исследования и теоретическую базу вышеперечисленных преимуществ, существуют российские рекомендации, регламентирующие использование джозамицина в схемах первой линии ЭТ в дозе 1000 мг 2 раза в сутки (Стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний, 2013).

Использование адьювантной терапии с применением пробиотиков. За последнее десятилетие было опубликовано большое количество работ по исполь-

зованию пробиотиков в схемах ЭТ. Действительно, на настоящий момент адъювантная терапия с включением пробиотиков в стандартные схемы ЭТ является многообещающим направлением оптимизации протоколов лечения (Маев И.В. и др., 2012; Tepes V. et al., 2012; Szajewska H. et al., 2010).

В некоторых работах была показана антагонистическая роль ряда пробиотиков по отношению к *H. pylori* как *in vitro*, так и *in vivo* (Pinchuk I.V. et al., 2001). К возможным механизмам антихеликобактерного действия пробиотиков относят (Pinchuk I.V. et al., 2001; Lesbros-Pantoflickova D. et al., 2007; Zhou C. et al., 2008):

- выработка веществ, ингибирующих процессы метаболизма *H. pylori*;
- подавление адгезивных свойств *H. pylori*;
- модулирование иммунного ответа макроорганизма, в том числе ингибирование высвобождения IL-8 в ответ на инвазию *H. pylori*.

Наиболее часто в клинических исследованиях изучалась эффективность таких пробиотиков, как *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus supp.*, а также *Bifidobacterium lactis* и *bifidum* (Kuo C.H. et al., 2012). На сегодняшний день сразу несколько метаанализов демонстрируют, что добавление вышеуказанных пробиотических средств в стандартные схемы ЭТ увеличивает частоту эрадикации на 13%, а также снижает частоту побочных эффектов, связанных с ЭТ, особенно диарею и нарушения вкусового восприятия (Zou J. et al., 2009; Szajewska H. et al., 2010; Wang Z.H. et al., 2013). При этом следует отметить, что большинство исследований, включенных в упомянутые выше метаанализы, проводились с целью минимизации риска антибиотико-ассоциированной диареи путем добавления пробиотиков в схемы. Поскольку механизмы, позволяющие пробиотикам увеличивать эффективность ЭТ, до сих пор неизвестны, этот эффект может объясняться ростом комплаентности на фоне лечения, минимизирующего риск появления и выраженность явлений кишечной диспепсии.

Единственным изученным в схемах ЭТ контролирурованными исследованиями пробиотиком, доступным на территории России, является препарат, содержащий *Saccharomyces boulardii* (Маев И.В. и др., 2013).

Применение витаминов. Данные касательно терапевтического преимущества применения витаминов с антиоксидантной активностью (Е и С) в качестве вспомогательных средств ЭТ противоречивы (Tepes V. et al., 2012). Согласно метаанализу G. Li и соавт. (2011), в настоящее время имеющихся данных недостаточно, чтобы сделать однозначный вывод об эффективности этих средств в рамках лечения инфекции *H. pylori*, из-за малых выборок и недостаточного методологического качества исследований (Li G. et al., 2011).

Вопросы контроля эрадикации описаны в главе 3.2.5.

ЛИТЕРАТУРА

Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Факторы микро- и макроорганизма, влияющие на эффективность антихеликобактерной терапии // *Consilium Medicum*. — 2013. — № 8. — С. 5–9.

Барышникова Н.В., Денисова Е.В., Корниенко Е.А. и др. Эпидемиологическое исследование резистентности *Helicobacter pylori* к кларитромицину у жителей

Санкт-Петербурга с язвенной болезнью // Экспер. и клин гастроэнтерол. — 2009. — № 5. — с. 73–76.

Белоусов Ю.Б. Дженерики — мифы и реалии // Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской технике. — 2003. — № 7–8. — С. 4–10.

Бордин Д.С., Машарова А.А., Хомерики С.Г. Хронический гастрит: современный взгляд на старую проблему // Экспер. и клин. гастроэнтерол. — 2012. — № 5. — С. 99–106.

Дехнич Н.Н., Костякова Е.А., Пунин А.А., и др. Антибиотикорезистентность *H. pylori*: результаты микробиологического регионального исследования // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. колопроктол. — 2011. — Т. 21, № 2. — С. 37–42.

Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2012. — № 1. — С. 87–89.

Инструкция по медицинскому применению препарата Онтайм, таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 20 мг. От 02.08.2013 г.

Исаева Г.Ш. Резистентность *H. pylori* к антибактериальным препаратам и методы ее определения // Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер. — 2010. — № 1. — С. 57–66.

Калинин А.В. Хронический гастрит // Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение. — М.: Миклош, 2007. — с. 59–92.

Кирика Н.В., Бодруг Н.И., Буторов И.В., Буторов С.И. Эффективность различных схем антихеликобактерной терапии при ЯБДПК // Тер. арх. — 2004. — № 2. — С. 18–22.

Кудрявцева Л.В. Состояние антибиотикорезистентности *Helicobacter pylori* в России // Экспер. и клин. гастроэнтерол. — 2003. — № 3. — С. 4–5.

Кудрявцева Л.В., Щербаков П.Л., Иваников И.О., Говорун В.М. *Helicobacter pylori*-инфекция: современные аспекты диагностики и терапии: Пособие для врачей. — М., 2004.

Кучерявый Ю.А. Влияние полиморфизма гена CYP2C19 на эффективность эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* // Экспер. и клин. гастроэнтерол. — 2009. — № 4. — С. 128–132.

Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Баркалова Е.В. Клинико-молекулярные аспекты резистентности *Helicobacter pylori* к антибактериальным препаратам // Мед. совет. — 2013. — № 10. — С. 11–15.

Кучерявый Ю.А., Баркалова Е.В. Выраженность кислотосупрессивного действия ингибиторов протонной помпы и эффективность современных эрадикационных схем // Фарматека. — 2013. — № 10. — С. 11–17.

Кучерявый Ю.А., Баркалова Е.В. Двойные дозы ингибиторов протонной помпы — путь повышения эффективности тройной антихеликобактерной терапии первой линии // Леч. дело. — 2012. — № 1. — С. 36–42.

Кучерявый Ю.А., Гаджиева М.Г. Висмута трикалия дицитрат в схемах терапии эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки гастродуоденальной зоны // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2005. — № 1. — С. 71–75.

Маев И.В., Момыналиев К.Т., Говорун В.М., Кучерявый Ю.А. и др. Эффективность эрадикации *Helicobacter pylori* у больных язвенной болезнью в зависимости от полиморфизма гена IL1 β -511 // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2008. — № 6. — С. 27–32.

Маев И.В. Современные представления о заболеваниях желудочно-кишечного тракта, ассоциированных с *Helicobacter pylori* // Тер. арх. — 2006. — Т. 78, № 2. — С. 10–15.

Маев И.В. Эрозивный гастрит: отдельная нозологическая единица или универсальная реакция слизистой оболочки на повреждение? // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2005. — № 6. — С. 53.

Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Гончаренко А.Ю. Фармакотерапевтические аспекты применения ингибиторов протонной помпы // Мед. вестн. МВД. — 2013. — № 3. — С. 9–14.

Маев И.В., Верткин А.Л., Вовк Е.И. и др. Клиническая эффективность сочетанного применения джозамицина и ранитидина в терапии ЯБ желудка и ДПК // Клин. мед. — 2000. — № 3. — С. 46–50.

Маев И.В., Годилю-Годлевский В.А., Андреев Д.Н., Баркалова Е.В. Генетические детерминанты эффективности антихеликобактерной терапии // Мед. вестн. МВД. — 2013. — № 5. — С. 35–39.

Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. Применение *Saccharomyces boulardii* в современной клинической практике // Consilium Medicum. — 2013. — № 8. — С. 35–38.

Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Антибиотикорезистентность *Helicobacter pylori*: от клинического значения до молекулярных механизмов // Леч. врач. — 2014. — № 2. — С. 34–39.

Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Причины неэффективности антихеликобактерной терапии // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2013. — № 6. — С. 62–72.

Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Момыналиев К.Т. и др. Полиморфизм гена CYP2C19 и эффективность антихеликобактерной терапии у больных язвенной болезнью // Фарматека. — 2008. — № 13. — С. 98–102.

Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С. Аллельный полиморфизм интерлейкина-1β при геликобактериозе // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2008. — № 5. — С. 4–11.

Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. и др. Современные аспекты диагностики и лечения инфекции *Helicobacter pylori* (по материалам консенсуса Маастрихт IV, Флоренция, 2010) // Мед. совет. — 2012. — № 8. — С. 10–19.

Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н., и др. Клиническое значение инфекции *Helicobacter pylori* // Клин. мед. — 2013. — № 8. — С. 4–12.

Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н., Кочетов С.А. Эволюция представлений о диагностике и лечении инфекции *Helicobacter pylori* (по материалам консенсуса Маастрихт-IV, Флоренция 2010) // Вестн. практического врача. — 2012. — № 1. — С. 23–30.

Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Н.Г., Андреев Д.Н. Важные практические результаты и современные тенденции в изучении заболеваний желудка и ДПК // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2012. — № 4. — С. 17–26.

Маев И.В., Самсонов А.А., Коровина Т.И., и др. Висмута трикалия дицитрат повышает эффективность антихеликобактерной терапии первой линии // Экспер. и клин. гастроэнтерол. — 2012. — № 8. — С. 92–97.

Мкртумян А.М., Казюлин А.Н., Баирова К.И. Частота и степень инфицированности хеликобактером при сахарном диабете 2 типа // Сахарный диабет. — 2010. — № 1. — С. 77–79.

Моисеев С.В. Джозамицин: отличительные особенности и перспективы применения // Клин. фармакол. и тер. — 2005. — № 4. — С. 66–70.

Об утверждении порядка назначения и выписывания лекарственных препаратов, а также форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения: Приказ Минздрава России от 20 декабря 2012 г. № 1175н.

Осипенко М.Ф., Бикбулатова Е.А., Шакалите Ю.Д., Чернова Л.Н. Резистентность *Helicobacter pylori* к кларитромицину в Новосибирске // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2012. — № 5 (Прил. 40). — С. 36.

Паролова Н.И. Сравнительная оценка эффективности эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук, 14.00.09 — педиатрия / СПбГПМА. — СПб., 2008.

Перфилова К.М., Неумоина Н.В., Неумоина М.В. и др. Изучение резистентности *H. pylori* к макролидам у больных с хроническими заболеваниями желудка и ДПК // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2012. — № 5 (Прил. 40). — С. 37.

Рачина С.А., Судилова Н.Н. Группа макролидов // Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. — 3-е изд. / Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. — Смоленск: МАКМАХ, 2007.

Сидоренко С.В., Козлов С.Н. Группа пенициллинов // Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. — 3-е изд. / Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. — Смоленск: МАКМАХ, 2007.

Стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (Пятое московское соглашение) // Экспер. и клин. гастроэнтерол. — 2013. — № 5. — С. 3–11.

Страчунский Л.С., Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л., и др. Ведение больных язвенной болезнью в амбулаторно-поликлинических условиях: результаты многоцентрового российского фармакоэпидемиологического исследования // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2005. — № 6. — С. 16–21.

Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Макролиды в современной клинической практике. — Смоленск: Русич, 1998.

Успенский Ю.П., Барышникова Н.В. *Helicobacter pylori* — ассоциированные заболевания: патогенез, особенности диагностики и дифференцированное лечение: Учеб.-метод. пособие. — СПб., 2010. — 64 с.

Цуканов В.В., Амельчугова О.С., Буторин Н.Н. и др. Современные аспекты эрадикации *Helicobacter pylori* // Тер. арх. — 2013. — № 2. — С. 73–75.

Цуканов В.В., Штыгашева О.В., Баркалов С.В. Эпидемиология ЯБ (монография). — Красноярск: Сибирь, 2004. — 198 с.

Abadi A.T., Taghvaei T., Mobarez A.M. et al. Frequency of antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* strains isolated from the northern population of Iran // J. Microbiol. — 2011. — Vol. 49, N 6. — P. 987–993.

Abdullahi M., Annibale B., Capoccia D. et al. The eradication of *Helicobacter pylori* is affected by body mass index (BMI) // Obes. Surg. — 2008. — Vol. 18, N 11. — P. 1450–1454.

Al-Ghamdi A., Jiman-Fatani A.A., El-Banna H. Role of Chlamydia pneumoniae, *Helicobacter pylori* and cytomegalovirus in coronary artery disease // Pak. J. Pharm. Sci. — 2011 Apr. — Vol. 24, N 2. — P. 95–101.

Amieva M.R., El-Omar E.M. Host-bacterial interactions in *Helicobacter pylori* infection // *Gastroenterology*. — 2008. — Vol. 134, N 1. — P. 306–23.

Apseloff G. Severe neutropenia among healthy volunteers given rifabutin in clinical trials // *Clin. Pharmacol. Ther.* — 2003. — Vol. 74, N 6. — P. 591–592.

Arnold D.M., Bernotas A., Nazi I. et al. Platelet count response to *H. pylori* treatment in patients with immune thrombocytopenic purpura with and without *H. pylori* infection: a systematic review // *Haematologica*. — 2009. — Vol. 94. — P. 850e6.

Arnold I.C., Dehzad N., Reuter S. et al. *Helicobacter pylori* infection prevents allergic asthma in mouse models through the induction of regulatory T cells // *J. Clin. Invest.* — 2011 Aug. — Vol. 121, N 8. — P. 3088–3093.

Atherton J.C., Blaser M.J. Coadaptation of *Helicobacter pylori* and humans: ancient history, modern implications // *J. Clin. Invest.* — 2009. — Vol. 119, N 9. — P. 2475–2487.

Atherton J.C., Cao P., Peek R.M. et al. Mosaicism in vacuolating cytotoxin alleles of *Helicobacter pylori*. Association of specific *vacA* types with cytotoxin production and peptic ulceration // *J. Biol. Chem.* — 1995. — Vol. 270. — P. 17771–17777.

Banić M., Franceschi F., Babić Z. et al. Extragastric manifestations of *Helicobacter pylori* infection // *Helicobacter*. — 2012 Sep. — Vol. 17(Suppl. 1). — P. 49–55.

Bardhan P.K. Epidemiological features of *Helicobacter pylori* infection in developing countries // *Clin. Infect. Dis.* — 1997. — Vol. 25. — P. 973–978.

Basu P.P., Rayapudi K., Pacana T. et al. A randomized study comparing levofloxacin, omeprazole, nitazoxanide, and doxycycline versus triple therapy for the eradication of *Helicobacter pylori* // *Am. J. Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 106, N 11. — P. 1970–1975.

Beales I.L., Calam J. Interleukin 1 beta and tumour necrosis factor alpha inhibit acid secretion in cultured rabbit parietal cells by multiple pathways // *Gut*. — 1998. — Vol. 42. — P. 227–234.

Berning M., Krasz S., Miehke S. Should quinolones come first in *Helicobacter pylori* therapy? // *Ther. Adv. Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 4, N 2. — P. 103–114.

Beswick E.J., Pinchuk I.V., Earley R.B. et al. Role of gastric epithelial cell-derived transforming growth factor beta in reduced CD4⁺ T cell proliferation and development of regulatory T cells during *Helicobacter pylori* infection // *Infect. Immun.* — 2011 Jul. — Vol. 79, N 7. — P. 2737–2745.

Bland M.V., Ismail S., Heinemann J.A., Keenan J.I. The action of bismuth against *Helicobacter pylori* mimics but is not caused by intracellular iron deprivation // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2004. — Vol. 48, N 6. — P. 1983–1988.

Blaser M.J., Atherton J.C. *Helicobacter pylori* persistence: biology and disease // *J. Clin. Invest.* — 2004. — Vol. 113. — P. 321–333.

Bogaerts P., Berhin C., Nizet H., Glupczynski Y. Prevalence and mechanisms of resistance to fluoroquinolones in *Helicobacter pylori* strains from patients living in Belgium // *Helicobacter*. — 2006. — Vol. 11. — P. 441–445.

Boncrisiano M., Paccani S.R., Barone S. et al. The *Helicobacter pylori* vacuolating toxin inhibits T cell activation by two independent mechanisms // *J. Exp. Med.* — 2003 Dec 15. — Vol. 198, N 12. — P. 1887–1897.

Brandt S., Kwok T., Hartig R. et al. NF-kappaB activation and potentiation of proinflammatory responses by the *Helicobacter pylori* CagA protein // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. — 2005. — Vol. 102, N 26. — P. 9300–9305.

Brinkmann U., Roots I., Eichelbaum M. et al. Pharmacogenetics of the human drug-transporter gene MDR1: impact of polymorphisms on pharmacotherapy // *Drug Discov. Today*. — 2001. — Vol. 6, N 16. — P. 835–839.

- Brown L.M. *Helicobacter pylori* epidemiology and routes of transmission // Epidemiol. Rev. — 2000. — Vol. 22. — P. 283–297.
- Bugdaci M.S., Zuhur S.S., Sokmen M. et al. The role of *Helicobacter pylori* in patients with hypothyroidism in whom could not be achieved normal thyrotropin levels despite treatment with high doses of thyroxine // Helicobacter. — 2011. — Vol. 16. — P. 124–130.
- Camargo M.C., Piazuolo M.B., Mera R.M. et al. Effect of smoking on failure of *H. pylori* therapy and gastric histology in a high gastric cancer risk area of Colombia // Acta. Gastroenterol. Latinoam. — 2007. — Vol. 37, N 4. — P. 238–245.
- Cascorbi I., Gerloff T., John A. et al. Frequency of single nucleotide polymorphisms in the P-glycoprotein drug transporter MDR1 gene in white subjects // Clin. Pharmacol. Ther. — 2001. — Vol. 69. — P. 169–174.
- Castro-Fernández M., Vargas-Romero J. Infection with *Helicobacter pylori*. Prevalence, research and impact of antibiotic resistance // Rev. Esp. Enferm. Dig. — 2009. — Vol. 101, N 11. — P. 743–756.
- Chang C.S., Yang C.Y., Wong F.N. et al. The effect of intragastric acidity on *Helicobacter pylori* eradication with bismuth-metronidazole-amoxicillin // Hepatogastroenterology. — 1999. — Vol. 46, N 28. — P. 2713–2717.
- Chaudhry A.S., Kochhar R., Kohli K.K. Genetic polymorphism of CYP2C19 and therapeutic response to proton pump inhibitors // Indian J. Med. Res. — 2008. — Vol. 127, N 6. — P. 521–530.
- Cheng H., Hu F., Zhang L. et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and identification of risk factors in rural and urban Beijing, China // Helicobacter. — 2009. — Vol. 14. — P. 128–133.
- Chisholm S.A., Teare E.L., Davies K. et al. Surveillance of primary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* at centres in England and Wales over a six-year period (2000–2005) // Euro Surveill. — 2007. — Vol. 12. — P. E3–4.
- Chowbay B., Li H., David M. et al. Meta-analysis of the influence of MDR1 C3435T polymorphism on digoxin pharmacokinetics and MDR1 gene expression // Br. J. Clin. Pharmacol. — 2005. — Vol. 60. — P. 159–171.
- Chuah S.K., Tsay F.W., Hsu P.I., Wu D.C. A new look at anti-*Helicobacter pylori* therapy // World J. Gastroenterol. — 2011. — Vol. 17, N 35. — P. 3971–3975.
- Co E.M., Schiller N.L. Resistance mechanisms in an in vitro-selected amoxicillin-resistant strain of *Helicobacter pylori* // Antimicrob. Agents Chemother. — 2006. — Vol. 50. — P. 4174–4176.
- Cover T.L. The vacuolating cytotoxin of *Helicobacter pylori* // Mol. Microbiol. — 1996. — Vol. 20. — P. 241–246.
- Cullen T.W., Giles D.K., Wolf L.N. et al. *Helicobacter pylori* versus the host: remodeling of the bacterial outer membrane is required for survival in the gastric mucosa // PLoS Pathog. — 2011 Dec. — Vol. 7, N 12. — P. e1002454.
- Cun S., Li H., Ge R. et al. A histidine-rich and cysteine-rich metal-binding domain at the C terminus of heat shock protein A from *Helicobacter pylori*: implication for nickel homeostasis and bismuth susceptibility // J. Biol. Chem. — 2008. — Vol. 283, N 22. — P. 15142–15151.
- De Francesco V., Giorgio F., Hassan C. et al. Worldwide *H. pylori* antibiotic resistance: a systematic review // J. Gastrointest. Liver Dis. — 2010. — Vol. 19, N 4. — P. 409–414.
- De Francesco V., Ierardi E., Hassan C., Zullo A. *Helicobacter pylori* therapy: Present and future // World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther. — 2012. — Vol. 3, N 4. — P. 68–73.

De Francesco V., Margiotta M., Zullo A. et al. Clarithromycin-resistant genotypes and eradication of *Helicobacter pylori* // Ann. Intern. Med. — 2006. — Vol. 144. — P. 94–100.

De Francesco V., Zullo A., Margiotta M. et al. Sequential treatment for *Helicobacter pylori* does not share the risk factors of triple therapy failure // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2004. — Vol. 19. — P. 407–414.

De Francesco V., Zullo A., Perna F. et al. *Helicobacter pylori* antibiotic resistance and [13C]urea breath test values // J. Med. Microbiol. — 2010. — Vol. 59(Pt 5). — P. 588–591.

Delgado J., Bujanda L., Gisbert P. et al. Effectiveness of a 10-day sequential treatment for *Helicobacter pylori* eradication in clinical practice // Gastroenterology. — 2007. — Vol. 132. — P. A112.

Dore M.P., Farina V., Cuccu M. et al. Twice-a-day bismuth-containing quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a randomized trial of 10 and 14 days // Helicobacter. — 2011. — Vol. 16, N 4. — P. 295–300.

Elviss N.C., Owen R.J., Breathnach A. et al. *Helicobacter pylori* antibiotic-resistance patterns and risk factors in adult dyspeptic patients from ethnic diverse populations in central and south London during 2000 // J. Med. Microbiol. — 2005. — Vol. 4. — P. 567–574.

Erah P.O., Goddard A.F., Barrett D.A. et al. The stability of amoxicillin, clarithromycin and metronidazole in gastric juice: relevance to the treatment of *Helicobacter pylori* infection // J. Antimicrob. Chemother. — 1997. — Vol. 39, N 1. — P. 5–12.

Ergül B., Doğan Z., Sarikaya M., Filik L. The efficacy of two-week quadruple first-line therapy with bismuth, lansoprazole, amoxicillin, clarithromycin on *Helicobacter pylori* eradication: a prospective study // Helicobacter. — 2013. — Vol. 18, N 6. — P. 454–458.

Essa A.S., Kramer J.R., Graham D.Y., Treiber G. Meta-analysis: four-drug, three-antibiotic, non-bismuth-containing «concomitant therapy» versus triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication // Helicobacter. — 2009. — Vol. 14, N 2. — P. 109–118.

Falush D., Wirth T., Linz B. et al. Traces of human migrations in *Helicobacter pylori* populations // Science. — 2003 Mar 7. — Vol. 299, N 5612. — P. 1582–1585.

Fischbach L., Evans E.L. Meta-analysis: the effect of antibiotic resistance status on the efficacy of triple and quadruple first-line therapies for *Helicobacter pylori* // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2007. — Vol. 26, N 3. — P. 343–357.

Fock K.M., Katetaris P. et al. 5th Asia-Pacific Consensus Guidelines for *Helicobacter pylori* infection // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2009. — Vol. 24. — P. 1587–1600.

Ford A.C., Axon A.T. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection and public health implications // Helicobacter. — 2010. — Vol. 15(Suppl. 1). — P. 1–6.

Francavilla R., Lionetti E., Castellaneta S.P. et al. Improved efficacy of 10-day sequential treatment for *Helicobacter pylori* eradication in children: a randomized trial // Gastroenterology. — 2005. — Vol. 129. — P. 1414–1419.

Franceschi F., Brisinda D., Buccelletti F. et al. Prevalence of virulent *Helicobacter pylori* strains in patients affected by idiopathic dysrhythmias // Intern. Emerg. Med. — 2013. — Vol. 8, N 4. — P. 333–337.

Francesco V.D., Zullo A., Hassan C. et al. Mechanisms of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance: An updated appraisal // World J. Gastrointest. Pathophysiol. — 2011. — Vol. 2, N 3. — P. 35–41.

Fujimura S., Kato S., Iinuma K., Watanabe A. In vitro activity of fluoroquinolone and the *gyrA* gene mutation in *Helicobacter pylori* strains isolated from children // J. Med. Microbiol. — 2004. — Vol. 53. — P. 1019–1022.

Fujioka T., Aoyama N., Sakai K. et al. A large-scale nationwide multicenter prospective observational study of triple therapy using rabeprazole, amoxicillin, and clarithromycin for *Helicobacter pylori* eradication in Japan // *J. Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 47, N 3. — P. 276–283.

Furuta T., Shirai N., Takashima M. et al. Effect of genotypic differences in interleukin-1 beta on gastric acid secretion in Japanese patients infected with *Helicobacter pylori* // *Am. J. Med.* — 2002. — Vol. 112. — P. 141–143.

Furuta T., Shirai N., Xiao F. et al. Polymorphism of interleukin-1beta affects the eradication rates of *Helicobacter pylori* by triple therapy // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2004. — Vol. 2. — P. 22–30.

Furuta T., Sugimoto M., Shirai N. et al. Effect of MDRI C3435T polymorphism on cure rates of *Helicobacter pylori* infection by triple therapy with lansoprazole, amoxicillin and clarithromycin in relation to CYP 2C19 genotypes and 23S rRNA genotypes of *H. pylori* // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2007. — Vol. 26, N 5. — P. 693–703.

Gasbarrini A., Ojetti V., Pitocco D. et al. Insulin-dependent diabetes mellitus affects eradication rate of *Helicobacter pylori* infection // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 1999. — Vol. 11, N 7. — P. 713–716.

Gasbarrini A., Ojetti V., Pitocco D. et al. Efficacy of different *Helicobacter pylori* eradication regimens in patients affected by insulin-dependent diabetes mellitus // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2000. — Vol. 35, N 3. — P. 260–263.

Gasparetto M., Pescarin M., Guariso G. *Helicobacter pylori* eradication therapy: Current availabilities // *ISRN Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 2012. — P. 186734.

Gatta L., Vakil N., Vaira D., Scarpignato C. Global eradication rates for *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis of sequential therapy // *BMJ.* — 2013. — Vol. 347. — P. f4587.

Gawronska-Szklarz B., Wrzesniewska J., Starzynska T. et al. Effect of CYP2C19 and MDRI polymorphisms on cure rate in patients with acid-related disorders with *Helicobacter pylori* infection // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* — 2005. — Vol. 61. — P. 375–379.

Ge R., Chen Z., Zhou Q. The actions of bismuth in the treatment of *Helicobacter pylori* infections: an update // *Metallomics.* — 2012. — Vol. 4, N 3. — P. 239–243.

Gebert B., Fischer W., Weiss E et al. *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin inhibits T lymphocyte activation // *Science.* — 2003 Aug 22. — Vol. 301, N 5636. — P. 1099–1102.

Georgopoulos A., Buxbaum A. Josamycin — das bessere Makrolid? // *Antibiotika Monitor.* — 2004. — Vol. 4. — P. 1–22.

Georgopoulos S.D., Papastergiou V., Karatapanis S. *Helicobacter pylori* eradication therapies in the era of increasing antibiotic resistance: A paradigm shift to improved efficacy // *Gastroenterol. Res. Pract.* — 2012. — Vol. 2012. — P. 757926.

Gerrits M.M. Molecular Mechanisms of Antibiotic Resistance in *Helicobacter pylori*. — Erasmus, Netherlands, 2004. — Ch. 2. — P. 17–46.

Gerrits M.M., Godoy A.P., Kuipers E.J. et al. Multiple mutations in or adjacent to the conserved penicillin-binding protein motifs of the penicillin-binding protein 1A confer amoxicillin resistance to *Helicobacter pylori* // *Helicobacter.* — 2006. — Vol. 11, N 3. — P. 181–187.

Gisbert J.P. «Rescue» regimens after *Helicobacter pylori* treatment failure // *World J. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 14. — P. 5385–5402.

Gisbert J.P., Calvet X. Review article: the effectiveness of standard triple therapy for *Helicobacter pylori* has not changed over the last decade, but it is not good enough // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2011. — Vol. 34, N 11. — P. 1255–1268.

Gisbert J.P., Calvet X. Update on non-bismuth quadruple (concomitant) therapy for eradication of *Helicobacter pylori* // Clin. Exp. Gastroenterol. — 2012. — Vol. 5. — P. 23–34.

Gisbert J.P., Calvet X., Bujanda L. et al. «Rescue» therapy with rifabutin after multiple *Helicobacter pylori* treatment failures // Helicobacter. — 2003. — Vol. 8, N 2. — P. 90–94.

Gisbert J.P., Morena F. Systematic review and meta-analysis: levofloxacin-based rescue regimens after *Helicobacter pylori* treatment failure // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2006. — Vol. 23, N 1. — P. 35–44.

Gisbert J.P., Pajares R., Pajares J.M. Evolution of *Helicobacter pylori* therapy from a meta-analytical perspective // Helicobacter. — 2007. — Vol. 12(Suppl. 2). — P. 50–58.

Glocker E., Bogdan C., Kist M. Characterization of rifampicin-resistant clinical *Helicobacter pylori* isolates from Germany // J. Antimicrob. Chemother. — 2007. — Vol. 59. — P. 874–879.

Glupczynski Y., Megraud F., Lopez-Brea M. et al. European multicentre survey of in vitro antimicrobial resistance in *Helicobacter pylori* // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. — 2001. — Vol. 20. — P. 820–823.

Go M.F. Review article: natural history and epidemiology of *Helicobacter pylori* infection // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2002. — Vol. 16. — P. 3–15.

González-Rivera C., Algood H.M. et al. The intermediate region of *Helicobacter pylori* VacA is a determinant of toxin potency in a Jurkat T cell assay // Infect. Immun. — 2012 Aug. — Vol. 80, N 8. — P. 2578–2588.

Goodman L.S., Gilman A., Brunton L.L. et al. Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics. 12th ed. — New York: McGraw-Hill, 2011.

Graham D.Y., Fischbach L. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance // Gut. — 2010. — Vol. 59, N 8. — P. 1143–1153.

Graham D.Y., Lew G.M., Malaty H.M. et al. Factors influencing the eradication of *Helicobacter pylori* with triple therapy // Gastroenterology. — 1992. — Vol. 102. — P. 493–496.

Grisham M.B., Jourd'heuil D., Wink D.A. Review article: chronic inflammation and reactive oxygen and nitrogen metabolism — implications in DNA damage and mutagenesis // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2000. — Vol. 14 (Suppl. 1). — P. 3–9.

Guerrits M.M., van Vliet A.H.M., Kuipers E. et al. *Helicobacter pylori* and antimicrobial resistance: molecular mechanisms and clinical implications // Lancet Infect. Dis. — 2006. — Vol. 6. — P. 699–709.

Hassan C., De Francesco V., Zullo A. et al. Sequential treatment for *Helicobacter pylori* eradication in duodenal ulcer patients: improving the cost of pharmacotherapy // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2003. — Vol. 18. — P. 641–646.

Heep M.S., Odenbreit D., Beck J. et al. Mutations at four distinct regions of the rpoB gene can reduce the susceptibility of *Helicobacter pylori* to rifamycins // Antimicrob. Agents Chemother. — 2000. — Vol. 44. — P. 1713–1715.

Higgins C.F. ABC transporters: from microorganisms to man // Annu. Rev. Cell Biol. — 1992. — Vol. 8. — P. 67–113.

Hirata K., Suzuki H., Nishizawa T. et al. Contribution of efflux pumps to clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori* // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2010. — Vol. 25 (Suppl. 1). — P. S75–S79.

Hirschowitz B.I., Haber M.M. *Helicobacter pylori* effects on gastritis, gastrin and enterochromaffin-like cells in Zollinger-Ellison syndrome and non-Zollinger-Ellison

syndrome acid hypersecretors treated long-term with lansoprazole // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2001. — Vol. 15. — P. 87–103.

Hoffmeyer S., Burk O., von Richter O. et al. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2000. — Vol. 97. — P. 3473–3478.

Hsu P.I., Wu D.C., Chen A. et al. Quadruple rescue therapy for *Helicobacter pylori* infection after two treatment failures // *Eur. J. Clin. Invest.* — 2008. — Vol. 38, N 6. — P. 404–409.

Hsu P.I., Wu D.C., Wu J.Y., Graham D.Y. Modified sequential *Helicobacter pylori* therapy: proton pump inhibitor and amoxicillin for 14 days with clarithromycin and metronidazole added as a quadruple (hybrid) therapy for the final 7 days // *Helicobacter.* — 2011. — Vol. 16, N 2. — P. 139–145.

Huang X., Qu X., Yan W. et al. Iron deficiency anaemia can be improved after eradication of *Helicobacter pylori* // *Postgrad. Med. J.* — 2010. — Vol. 86, N 1015. — P. 272–278.

Hudson N., Brydon W.G., Eastwood M.A. et al. Successful *H. pylori* eradication incorporating a one-week antibiotic regimen // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 1995. — Vol. 9. — P. 47–50.

Hwang I.R., Kodama T., Kikuchi S. et al. Effect of interleukin 1 polymorphisms on gastric mucosal interleukin 1beta production in *Helicobacter pylori* infection // *Gastroenterology.* — 2002. — Vol. 123. — P. 1793–1803.

Ihan A., Pinchuk I.V., Beswick E.J. Inflammation, immunity, and vaccines for *Helicobacter pylori* infection // *Helicobacter.* — 2012 Sep. — Vol. 17 (Suppl. 1). — P. 16–21.

Ilver D., Arnqvist A., Ogren J. et al. *Helicobacter pylori* adhesin binding fucosylated histo-blood group antigens revealed by retagging // *Science.* — 1998. — Vol. 279, N 5349. — P. 373–377.

Iwańczak F., Iwańczak B. Treatment of *Helicobacter pylori* infection in the aspect of increasing antibiotic resistance // *Adv. Clin. Exp. Med.* — 2012. — Vol. 21, N 5. — P. 671–680.

Jafarzadeh A., Nemati M., Tahmasbi M. et al. The association between infection burden in Iranian patients with acute myocardial infarction and unstable angina // *Acta Med. Indones.* — 2011 Apr. — Vol. 43, N 2. — P. 105–11.

Kadayifci A., Buyukhatipoglu H., Cemil Savas M., Simsek I. Eradication of *Helicobacter pylori* with triple therapy: an epidemiologic analysis of trends in Turkey over 10 years // *Clin. Ther.* — 2006. — Vol. 28, N 11. — P. 1960–1966.

Kamada T., Haruma K., Miyoshi E. et al. Cetraxate, a mucosal protective agent, combined with omeprazole, amoxicillin, and clarithromycin increases the eradication rate of *Helicobacter pylori* in smokers // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2000. — Vol. 14. — P. 1089–1094.

Kate V., Kalayarsan R., Ananthkrishnan N. Sequential therapy versus standard triple-drug therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a systematic review of recent evidence // *Drugs.* — 2013. — Vol. 73, N 8. — P. 815–824.

Kawai T., Kawakami K., Kataoka M. et al. A study of the relationship between *Helicobacter pylori* microbial susceptibility, 13C-urea breath test values // *Hepatogastroenterology.* — 2008. — Vol. 55. — P. 786–790.

Kim J.M., Kim J.S., Kim N. et al. Gene mutations of 23S rRNA associated with clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori* strains isolated from Korean patients // J. Microbiol. Biotechnol. — 2008. — Vol. 18. — P. 1584–1589.

Kim Y.S., Kim S.J., Yoon J.H. et al. Randomised clinical trial: the efficacy of a 10-day sequential therapy vs. a 14-day standard proton pump inhibitor-based triple therapy for *Helicobacter pylori* in Korea // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2011. — Vol. 34, N 9. — P. 1098–1105.

Kivi M., Johansson A.L., Reilly M., Tindberg Y. *Helicobacter pylori* status in family members as risk factors for infection in children // Epidemiol. Infect. — 2005. — Vol. 133. — P. 645–652.

Klinkenberg-Knol E.C., Nelis F., Dent J. et al. Long-term omeprazole treatment in resistant gastroesophageal reflux disease: efficacy, safety and influence on gastric mucosa // Gastroenterology. — 2000. — Vol. 118. — P. 661e9.

Komoto C., Nakamura T., Sakaeda T. et al. MDR1 haplotype frequencies in Japanese and Caucasian, and in Japanese patients with colorectal cancer and esophageal cancer // Drug Metab. Pharmacokinet. — 2006. — Vol. 21. — P. 126–132.

Kountouras J., Boziki M., Zavos C. et al. A potential impact of chronic *Helicobacter pylori* infection on Alzheimer's disease pathobiology and course // Neurobiol. Aging. — 2012 Jul. — Vol. 33, N 7. — P. e3–4.

Kountouras J., Zavos C., Deretzi G. et al. *Helicobacter pylori* may play an important role in both axonal type Guillain-Barré syndrome and acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy // Clin. Neurol. Neurosurg. — 2011 Jul. — Vol. 113, N 6. — P. 520.

Kuo C.H., Hu H.M., Kuo F.C. et al. Efficacy of levofloxacin-based rescue therapy for *Helicobacter pylori* infection after standard triple therapy: a randomized controlled trial // J. Antimicrob. Chemother. — 2009. — Vol. 63. — P. 1017–1024.

Kuo C.H., Kuo F.C., Hu H.M. et al. The optimal first-line therapy of *Helicobacter pylori* infection in year 2012 // Gastroenterol. Res. Pract. — 2012. — Vol. 2012. — P. 168361.

Kusters J.G., Gerrits M.M., Van Strijp J.A., Vandenbroucke-Grauls C.M. Coccoid forms of *Helicobacter pylori* are the morphologic manifestation of cell death // Infect. Immun. — 1997. — Vol. 65. — P. 3672–3679.

Kusters J.G., van Vliet A.H., Kuipers E.J. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection // Clin. Microbiol. Rev. — 2006. — Vol. 19, N 3. — P. 449–490.

Labenz J., Stolte M., Blum A.L. et al. Intra-gastric acidity as a predictor of the success of *Helicobacter pylori* eradication: a study in peptic ulcer patients with omeprazole and amoxicillin // Gut. — 1995. — Vol. 37. — P. 39–43.

Lai Y.C., Yang J.C., Huang S.H. Pre-treatment urea breath test results predict the efficacy of *Helicobacter pylori* eradication therapy in patients with active duodenal ulcers // World J. Gastroenterol. — 2004. — Vol. 10. — P. 991–994.

Lee J.H., Jung H.Y., Choi K.D. et al. The Influence of CYP2C19 Polymorphism on Eradication of *Helicobacter pylori*: A Prospective Randomized Study of Lansoprazole and Rabeprazole // Gut Liver. — 2010. — Vol. 4, N 2. — P. 201–206.

Leonard G.D., Fojo T., Bates S.E. The role of ABC transporters in clinical practice // Oncologist. — 2003. — Vol. 8, N 5. — P. 411–424.

Lesbros-Pantoflickova D., Corthésy-Theulaz I., Blum A.L. *Helicobacter pylori* and probiotics // J. Nutr. — 2007. — Vol. 137, N 3. — Suppl. 2. — P. 812S–818S.

Li G., Li L., Yu C., Chen L. Effect of vitamins C and E supplementation on *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis // Br. J. Nutr. — 2011. — Vol. 106, N 11. — P. 1632–1637.

- Linz B., Balloux F., Moodley Y. et al. An African origin for the intimate association between humans and *Helicobacter pylori* // Nature. — 2007 Feb 22. — Vol. 445, N 7130. — P. 915–918.
- Liu W.Z., Xiao S.D., Hu P.J. et al. A new quadruple therapy for *Helicobacter pylori* using tripotassium dicitrato bismuthate, furazolidone, josamycin and famotidine // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2000. — Vol. 14, N 11. — P. 1519–1522.
- Ma H.J., Wang J.L. Quadruple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* // World J. Gastroenterol. — 2013. — Vol. 19, N 6. — P. 931–935.
- Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report // Gut. — 2007. — Vol. 56. — P. 772–781.
- Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht consensus report. The European *Helicobacter pylori* study group (EHPSG) // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 1997. — Vol. 9. — P. 1–2.
- Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C., et al; European Helicobacter Study Group. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht IV/ Florence Consensus Report // Gut. — 2012. — Vol. 61, N 7. — P. 646–664.
- Manes G., Pieramico O., Perri F. et al. Twice daily standard dose of omeprazole achieves the necessary level of acid inhibition for *Helicobacter pylori* eradication. A randomized controlled trial using standard and double doses of omeprazole in triple therapy // Dig. Dis. Sci. — 2005. — Vol. 50, N 3. — P. 443–448.
- Marais A., Bilardi C., Cantet F. et al. Characterization of the genes *rdxA* and *frxA* involved in metronidazole resistance in *Helicobacter pylori* // Res. Microbiol. — 2003. — Vol. 154, N 2. — P. 137–144.
- Marshall B.J., Warren J.R. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration // Lancet. — 1984 Jun 16. — Vol. 1, N 8390. — P. 1311–1315.
- Mazzoleni L.E., Sander G.B., Francesconi C.F. et al. *Helicobacter pylori* eradication in functional dyspepsia: HEROES trial // Arch. Intern. Med. — 2011 Nov 28. — Vol. 171, N 21. — P. 1929–1936.
- McNicholl A.G., Linares P.M., Nyssen O.P. et al. Meta-analysis: esomeprazole or rabeprazole vs. first-generation pump inhibitors in the treatment of *Helicobacter pylori* infection // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2012. — Vol. 36, N 5. — P. 414–425.
- Megraud F. Antimicrobial resistance and approaches to treatment // *Helicobacter pylori* in the 21st Century / Eds P. Sutton, H. Mitchell. — Wallingford, UK: CABI, 2010.
- Megraud F. *H. pylori* antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing // Gut. — 2004. — Vol. 53. — P. 1374–1384.
- Megraud F., Coenen S., Versporten A. et al. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption // Gut. — 2013. — Vol. 62, N 1. — P. 34–42.
- Miehlke S., Krasz S., Schneider-Brachert W. et al. Randomized trial on 14 versus 7 days of esomeprazole, moxifloxacin, and amoxicillin for second-line or rescue treatment of *Helicobacter pylori* infection // Helicobacter. — 2011. — Vol. 16, N 6. — P. 420–426.
- Monack D.M., Mueller A., Falkow S. Persistent bacterial infections: the interface of the pathogen and the host immune system // Nat. Rev. Microbiol. — 2004. — Vol. 2, N 9. — P. 747–765.
- Moodley Y., Linz B. *Helicobacter pylori* Sequences Reflect Past Human Migrations // Genome Dyn. — 2009. — Vol. 6. — P. 62–74.

Moore J.M., Salama N.R. Mutational analysis of metronidazole resistance in *Helicobacter pylori* // Antimicrob. Agents Chemother. — 2005. — Vol. 49. — P. 1236–1237.

Muhsen K., Cohen D. *Helicobacter pylori* infection and iron stores: a systematic review and meta-analysis // Helicobacter. — 2008. — Vol. 13. — P. 323e40.

Nakajima S., Nishiyama Y., Yamaoka M. et al. Changes in the prevalence of *Helicobacter pylori* infection and gastrointestinal diseases in the past 17 years // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2010. — Vol. 25 (Suppl. 1). — P. S99–S110.

Nightingale C.H. A survey of the quality of generic clarithromycin products from 18 countries // Clin. Drug Investig. — 2005. — Vol. 25, N 2. — P. 135–152.

Nishizawa T., Suzuki H., Matsuzaki J. et al. *Helicobacter pylori* resistance to rifabutin in the last 7 years // Antimicrob. Agents Chemother. — 2011. — Vol. 55, N 11. — P. 5374–5375.

Nishizawa T., Suzuki H., Nakagawa I. et al. Gatifloxacin-based triple therapy as a third-line regimen for *Helicobacter pylori* eradication // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2008. — Vol. 23(Suppl. 2). — P. S167–170.

Nonaka L., Connell S.R., Taylor D.E. 16S rRNA mutations that confer tetracycline resistance in *Helicobacter pylori* decrease drug binding in *Escherichia coli* ribosomes // J. Bacteriol. — 2005. — Vol. 187, N 11. — P. 3708–3712.

O'Connor J.P., Taneike I., O'Morain C. Improving compliance with *Helicobacter pylori* eradication therapy: when and how? // Ther. Adv. Gastroenterol. — 2009. — Vol. 2, N 5. — P. 273–279.

Osefo N., Ito T., Jensen R.T. Gastric acid hypersecretory states: recent insights and advances // Curr. Gastroenterol. Rep. — 2009. — Vol. 11, N 6. — P. 433–441.

Padmavati S., Gupta U., Agarwal H.K. Chronic infections and coronary artery disease with special reference to *Chlamydia pneumoniae* // Indian J. Med. Res. — 2012. — Vol. 135. — P. 228–232.

Padol S., Yuan Y., Thabane M. et al. The effect of CYP2C19 polymorphisms on *H. pylori* eradication rate in dual and triple first-line PPI therapies: a meta-analysis // Am. J. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 101, N 7. — P. 1467–1475.

Pai M.P., Bearden D.T. Antimicrobial dosing considerations in obese adult patients // Pharmacotherapy. — 2007. — Vol. 27, N 8. — P. 1081–1091.

Pajares García J.M., Pajares-Villarroya R., Gisbert J.P. *Helicobacter pylori* infection: antibiotic resistance // Rev. Esp. Enferm. Dig. — 2007. — Vol. 99, N 2. — P. 63–70.

Pan X., Li Y., Qiu Y. et al. Efficacy and tolerability of first-line triple therapy with levofloxacin and amoxicillin plus esomeprazole or rabeprazole for the eradication of *Helicobacter pylori* infection and the effect of CYP2C19 genotype: a 1-week, randomized, open-label study in Chinese adults // Clin. Ther. — 2010. — Vol. 32, N 12. — P. 2003–2011.

Pauli-Magnus C., Rekersbrink S., Klotz U., Fromm M.F. Interaction of omeprazole, lansoprazole and pantoprazole with P glycoprotein // Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. — 2001. — Vol. 364. — P. 551–557.

Paulsen I.T. Multidrug efflux pumps and resistance: regulation and evolution // Curr. Opin. Microbiol. — 2003. — Vol. 6. — P. 446–451.

Perez Aldana L., Kato M., Nakagawa S. et al. The relationship between consumption of antimicrobial agents and the prevalence of primary *Helicobacter pylori* resistance // Helicobacter. — 2002. — Vol. 7. — P. 306–309.

Perna F., Zullo A., Ricci C. et al. Levofloxacin-based triple therapy for *Helicobacter pylori* re-treatment: role of bacterial resistance // Dig. Liver Dis. — 2007. — Vol. 39, N 11. — P. 1001–1005.

Perri F., Clemente R., Festa V. et al. Relationship between the results of pre-treatment urea breath test and efficacy of eradication of *Helicobacter pylori* infection // Ital. J. Gastroenterol. Hepatol. — 1998. — Vol. 30. — P. 146–150.

Peura D.A. Treatment of *Helicobacter pylori* infection // Therapy of Digestive Disorders / Ed. M.M. Wolfe. — Philadelphia: Elsevier, 2006. — P. 277.

Peura D.A., Crowe S.E. *Helicobacter pylori* // Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 9th ed. / Eds M. Feldman, L.S. Friedman, L.J. Brandt. — Philadelphia, Pa: Saunders; Elsevier, 2010. — Ch. 50.

Pierantozzi M., Pietroiusti A., Brusa L. et al. *Helicobacter pylori* eradication and l-dopa absorption in patients with PD and motor fluctuations // Neurology. — 2006. — Vol. 66. — P. 1824–1829.

Pinchuk I.V., Bressollier P., Verneuil B. et al. In vitro anti-*Helicobacter pylori* activity of the probiotic strain Bacillus subtilis 3 is due to secretion of antibiotics // Antimicrob. Agents Chemother. — 2001. — Vol. 45, N 11. — P. 3156–3161.

Portal-Celhay C., Perez-Perez G.I. Immune responses to *Helicobacter pylori* colonization: mechanisms and clinical outcomes // Clin. Sci. (Lond.). — 2006. — Vol. 110, N 3. — P. 305–314.

Qu X.H., Huang X.L., Xiong P. et al. Does *Helicobacter pylori* infection play a role in iron deficiency anemia? A meta-analysis // World J. Gastroenterol. — 2010. — Vol. 16. — P. 886e96.

Rimbara E., Fischbach L.A., Graham D.Y. Optimal therapy for *Helicobacter pylori* infections // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. — 2011. — Vol. 8. — P. 79–88.

Rimbara E., Noguchi N., Kawai T., Sasatsu M. Mutations in penicillin-binding proteins 1, 2 and 3 are responsible for amoxicillin resistance in *Helicobacter pylori* // J. Antimicrob. Chemother. — 2008. — Vol. 61. — P. 995–998.

Rokkas T., Pistiolas D., Sechopoulos P. et al. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and esophageal neoplasia: a meta-analysis // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2007. — Vol. 5. — P. 1413–1417e17.

Ruggiero P. *Helicobacter pylori* infection: what's new // Curr. Opin. Infect. Dis. — 2012. — Vol. 25, N 3. — P. 337–344.

Sabaté E. (ed.). Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action. — Geneva: World Health Organization, 2003.

Sachs G., Weeks D.L., Melchers K., Scott D.R. The gastric biology of *Helicobacter pylori* // Annu. Rev. Physiol. — 2003. — Vol. 65. — P. 349–369.

Salih B.A. *Helicobacter pylori* infection in developing countries: The burden for how long? // Saudi J. Gastroenterol. — 2009. — Vol. 15, N 3. — P. 201–207.

Saperas E., Taché Y. Central interleukin-1 beta-induced inhibition of acid secretion in rats: specificity of action // Life Sci. — 1993. — Vol. 52, N 9. — P. 785–792.

Saperas E., Yang H., Taché Y. Interleukin-1 beta acts at hypothalamic sites to inhibit gastric acid secretion in rats // Am. J. Physiol. — 1992. — Vol. 263, N 3 (Pt. 1). — P. G414–418.

Sargyn M., Uygur-Bayramicli O., Sargyn H. et al. Type 2 diabetes mellitus affects eradication rate of *Helicobacter pylori* // World J. Gastroenterol. — 2003. — Vol. 9, N 5. — P. 1126–1128.

Savarino V., Zentilin P., Pivari M. et al. The impact of antibiotic resistance on the efficacy of three 7-day regimens against *Helicobacter pylori* // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2000. — Vol. 14, N 7. — P. 893–900.

Schepp W., Dehne K., Herrmuth H. et al. Identification and functional importance of IL-1 receptors on rat parietal cells // *Am. J. Physiol.* — 1998. — Vol. 275, N 5 (Pt. 1). — P. G1094–1105.

Schmilovitz-Weiss H., Shalev T., Chechoulin Y. et al. High eradication rates of *Helicobacter pylori* infection following sequential therapy: the Israeli experience treating naïve patients // *Helicobacter.* — 2011. — Vol. 16, N 3. — P. 229–233.

Scott D., Weeks D., Melchers K., Sachs G. The life and death of *Helicobacter pylori* // *Gut.* — 1998. — Vol. 43 (Suppl. 1). — P. 56–60.

Serrano C.A., Talesnik E., Pena A. et al. Inverse correlation between allergy markers and *Helicobacter pylori* infection in children is associated with elevated levels of TGF- β // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2011. — Vol. 23, N 8. — P. 656–663.

Shi S., Klotz U. Proton pump inhibitors: an update of their clinical use and pharmacokinetics // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* — 2008. — Vol. 64, N 10. — P. 935–951.

Shmueli H., Katicic M., Filipec Kanizaj T., Niv Y. *Helicobacter pylori* and nonmalignant diseases // *Helicobacter.* — 2012. — Vol. 17 (Suppl. 1). — P. 22–25.

Siegmund W., Ludwig K., Giessmann T. et al. The effects of the human MDR1 genotype on the expression of duodenal P-glycoprotein and disposition of the probe drug talinolol // *Clin. Pharmacol. Ther.* — 2002. — Vol. 72. — P. 572–583.

Smith M.A., Edwards D.I. Oxygen scavenging, NADH oxidase and metronidazole resistance in *Helicobacter pylori* // *J. Antimicrob. Chemother.* — 1997. — Vol. 39. — P. 347–353.

Stasi R., Sarpatwari A., Segal J.B. et al. Effects of eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with immune thrombocytopenic purpura: a systematic review // *Blood.* — 2009. — Vol. 113, N 6. — P. 1231–1240.

Stratton C.W., Warner R.R., Coudron P.E., Lilly N.A. Bismuth-mediated disruption of the glycocalyx-cell wall of *Helicobacter pylori*: ultrastructural evidence for a mechanism of action for bismuth salts // *J. Antimicrob. Chemother.* — 1999. — Vol. 43, N 5. — P. 659–666.

Su Z., Xu H., Zhang C. et al. Mutations in *Helicobacter pylori* porD and oorD genes may contribute to furazolidone resistance // *Croat. Med. J.* — 2006. — Vol. 47, N 3. — P. 410–415.

Sugimoto M., Furuta T., Shirai N. et al. Evidence that the degree and duration of acid suppression are related to *Helicobacter pylori* eradication by triple therapy // *Helicobacter.* — 2007. — Vol. 12, N 4. — P. 317–323.

Sugimoto M., Furuta T., Shirai N. et al. Influences of proinflammatory and anti-inflammatory cytokine polymorphisms on eradication rates of clarithromycin-sensitive strains of *Helicobacter pylori* by triple therapy // *Clin. Pharmacol. Ther.* — 2006. — Vol. 80. — P. 41–50.

Sugimoto M., Furuta T., Yamaoka Y. Influence of inflammatory cytokine polymorphisms on eradication rates of *Helicobacter pylori* // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2009. — Vol. 24, N. 11. — P. 1725–1732.

Sun Q., Liang X., Zheng Q. et al. High efficacy of 14-day triple therapy-based, bismuth-containing quadruple therapy for initial *Helicobacter pylori* eradication // *Helicobacter.* — 2010. — Vol. 15, N 3. — P. 233–238.

Suzuki H., Franceschi F., Nishizawa T. et al. Extragastric manifestations of *Helicobacter pylori* infection // *Helicobacter.* — 2011. — Vol. 16 (Suppl. 1). — P. 65–69.

Suzuki T., Matsuo K., Ito H. et al. Smoking increases the treatment failure for *Helicobacter pylori* eradication // *Am. J. Med.* — 2006. — Vol. 119. — P. 217–224.

- Suzuki T., Matsuo K., Sawaki A. et al. Influence of smoking and CYP2C19 genotypes on *H. pylori* eradication success // *Epidemiol. Infect.* — 2007. — Vol. 135, N 1. — P. 171–176.
- Szajewska H., Horvath A., Piwowarczyk A. Meta-analysis: the effects of *Saccharomyces boulardii* supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during treatment // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2010. — Vol. 32, N 9. — P. 1069–1079.
- Take S., Mizuno M., Ishiki K. et al. Interleukin-1beta genetic polymorphism influences the effect of cytochrome P 2C19 genotype on the cure rate of 1-week triple therapy for *Helicobacter pylori* infection // *Am. J. Gastroenterol.* — 2003. — Vol. 98. — P. 2403–2408.
- Tankovic J., Lascols C., Sculo Q. et al. Single and double mutations in *gyrA* but not in *gyrB* are associated with low- and high-level fluoroquinolone resistance in *Helicobacter pylori* // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2003. — Vol. 47, N 12. — P. 3942–3944.
- Tepes B., O'Connor A., Gisbert J., O'Morain C. Treatment of *Helicobacter pylori* infection 2012 // *Helicobacter.* — 2012. — Vol. 17 (Suppl. 1). — P. 36–42.
- Tonkic A., Tonkic M., Lehours P., Mégraud F. Epidemiology and diagnosis of *Helicobacter pylori* infection // *Helicobacter.* — 2012. — Vol. 17 (Suppl. 1). — P. 1–8.
- Treiber G., Ammon S., Malfertheiner P., Klotz U. Impact of furazolidone-based quadruple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* after previous treatment failures // *Helicobacter.* — 2002. — Vol. 7, N 4. — P. 225–231.
- Trieber C.A., Burkhardt N., Nierhaus K.H., Taylor D.E. Ribosomal protection from tetracycline mediated by Tet(O): Tet(O) interaction with ribosomes is GTP-dependent // *Biol. Chem.* — 1998. — Vol. 379. — P. 847–855.
- Tsay F.W., Tseng H.H., Hsu P.I. et al. Sequential therapy achieves a higher eradication rate than standard triple therapy in Taiwan // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2012. — Vol. 27, N 3. — P. 498–503.
- Tschabitscher D., Platzer P., Baumgärtel C., Müllner M. Generic drugs: quality, efficacy, safety and interchangeability // *Wien. Klin. Wochenschr.* — 2008. — Vol. 120, N 3–4. — P. 63–69.
- Uygun A., Ozel A.M., Sivri B. et al. Efficacy of a modified sequential therapy including bismuth subcitrate as first-line therapy to eradicate *Helicobacter pylori* in a Turkish population // *Helicobacter.* — 2012. — Vol. 17, N 6. — P. 486–490.
- Vallve M., Vergara M., Gisbert J.P., Calvet X. Single vs. double dose of a proton pump inhibitor in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2002. — Vol. 16, N 6. — P. 1149–1156.
- Van Doorn L.J., Schneeberger P.M., Nouhan N. et al. Importance of *Helicobacter pylori* *cagA* and *vacA* status for the efficacy of antibiotic treatment // *Gut.* — 2000. — Vol. 46. — P. 321–326.
- Vergara M., Catalan M., Gisbert J.P. et al. Meta-analysis: role of *Helicobacter pylori* eradication in the prevention of peptic ulcer in NSAID users // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2005. — Vol. 21. — P. 1411e18.
- Villoria A., Garcia P., Calvet X. et al. Meta-analysis: high-dose proton pump inhibitors vs. standard dose in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2008. — Vol. 28, N 7. — P. 868–877.
- Vitale G., Barbaro F., Ianiro G. et al. Nutritional aspects of *Helicobacter pylori* infection // *Minerva Gastroenterol. Dietol.* — 2011. — Vol. 57, N 4. — P. 369–377.
- Wallace J.L., Cucala M., Mugridge K., Parente L. Secretagogue-specific effects of interleukin-1 on gastric acid secretion // *Am. J. Physiol.* — 1991. — Vol. 261. — P. G559–564.

Wang A.Y., Peura D.A. The prevalence and incidence of *Helicobacter pylori*-associated peptic ulcer disease and upper gastrointestinal bleeding throughout the world // *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.* — 2011. — Vol. 21, N 4. — P. 613–635.

Wang F., Xia P., Wu F. et al. *Helicobacter pylori* VacA disrupts apical membrane-cytoskeletal interactions in gastric parietal cells // *J. Biol. Chem.* — 2008. — Vol. 283, N 39. — P. 26714–26725.

Wang M., Furuta T., Takashima M. et al. Relation between interleukin-1 β messenger RNA in gastric fundic mucosa and gastric juice pH in patients infected with *Helicobacter pylori* // *J. Gastroenterol.* — 1999. — Vol. 34 (Suppl. 11). — P. 10–17.

Wang Z.H., Gao Q.Y., Fang J.Y. Meta-Analysis of the Efficacy and safety of Lactobacillus-containing and Bifidobacterium-containing probiotic compound preparation in *Helicobacter pylori* eradication therapy // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 47, N 1. — P. 25–32.

Weeks D.L., Eskandari S., Scott D.R., Sachs G. A H⁺-gated urea channel: the link between *Helicobacter pylori* urease and gastric colonization // *Science.* — 2000. — Vol. 287. — P. 482–485.

Wermeille J., Cunningham M., Girard L. et al. Failure of *Helicobacter pylori* eradication: is poor compliance the main cause? // *Gastroenterol. Clin. Biol.* — 2002. — Vol. 26, N 3. — P. 216–219.

William D.C., Wong B.C.Y. et al. American College of Gastroenterology Guideline on the Management of *Helicobacter pylori* infection // *Am. J. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 102. — P. 1808–1825.

Williamson R., Pipkin G.A. Does bismuth prevent antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori*? // *Helicobacter pylori. Basic Mechanisms to Clinical Cure* / Eds R.H. Hunt, G.N.J. Tytgat. — Dordrecht; Boston; London: Kluwer Academic Publishers, 1998. — P. 416–425.

Wilson K.T., Crabtree J.E. Immunology of *Helicobacter pylori*: insights into the failure of the immune response and perspectives on vaccine studies // *Gastroenterology.* — 2007. — Vol. 133, N 1. — P. 288–308.

Wirth T., Wang X., Linz B. et al. Distinguishing human ethnic groups by means of sequences from *Helicobacter pylori*: Lessons from Ladakh // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* — 2004 Apr 6. — Vol. 101, N 14. — P. 4746–4751.

Wolfe M.M., Nompleggi D.J. Cytokine inhibition of gastric acid secretion — a little goes a long way // *Gastroenterology.* — 1992. — Vol. 102. — P. 2177–2178.

Wong W.M., Gu Q., Chu K.M. et al. Lansoprazole, levofloxacin and amoxicillin triple therapy vs. quadruple therapy as second-line treatment of resistant *Helicobacter pylori* infection // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2006. — Vol. 23. — P. 421–427.

Wu D.C., Hsu P.I., Tseng H.H. et al. *Helicobacter pylori* infection: a randomized, controlled study comparing 2 rescue therapies after failure of standard triple therapies // *Medicine (Baltimore).* — 2011. — Vol. 90. — P. 180–185.

Wu J.Y., Kim J.J., Reddy R. et al. Tetracycline-resistant clinical *Helicobacter pylori* isolates with and without mutations in 16S rRNA-encoding genes // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2005. — Vol. 49. — P. 578–583.

Wu W., Yang Y., Sun G. Recent insights into antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* eradication // *Gastroenterol. Res. Pract.* — 2012. — Vol. 2012. — P. 723183.

Xu M.H., Zhang G.Y., Li C.J. Efficacy of bismuth-based quadruple therapy as first-line treatment for *Helicobacter pylori* infection // *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* — 2011. — Vol. 40, N 3. — P. 327–331.

Yamaoka Y. Mechanisms of disease: *Helicobacter pylori* virulence factors // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. — 2010 Nov. — Vol. 7, N 11. — P. 629–641.

Yanai A., Sakamoto K., Akanuma M. et al. Non-bismuth quadruple therapy for first-line *Helicobacter pylori* eradication: A randomized study in Japan // World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther. — 2012. — Vol. 3, N 1. — P. 1–6.

Yang J.C., Wang H.L., Chern H.D. et al. Role of omeprazole dosage and cytochrome P450 2C19 genotype in patients receiving omeprazole-amoxicillin dual therapy for *Helicobacter pylori* eradication // Pharmacotherapy. — 2011. — Vol. 31, N 3. — P. 227–238.

Yin P., Yang L., Zhou H.Y. et al. Matrix metalloproteinase-9 may be a potential therapeutic target in epilepsy // Med. Hypotheses. — 2011 Feb. — Vol. 76, N 2. — P. 184–186.

Yoon J.H., Baik G.H., Kim Y.S. et al. Comparison of the eradication rate between 1- and 2-week bismuth-containing quadruple rescue therapies for *Helicobacter pylori* eradication // Gut Liver. — 2012. — Vol. 6, N 4. — P. 434–439.

Yoon J.H., Baik G.H., Sohn K.M. et al. Trends in the eradication rates of *Helicobacter pylori* infection for eleven years // World J. Gastroenterol. — 2012. — Vol. 18, N 45. — P. 6628–6634.

Zhang Z., Liu Z.Q., Zheng P.Y. et al. Influence of efflux pump inhibitors on the multidrug resistance of *Helicobacter pylori* // World J. Gastroenterol. — 2010. — Vol. 16. — P. 1279–1284.

Zhou C., Ma F.Z., Deng X.J. et al. Lactobacilli inhibit interleukin-8 production induced by *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide-activated Toll-like receptor 4 // World J. Gastroenterol. — 2008. — Vol. 14, N 32. — P. 5090–5095.

Zou J., Dong J., Yu X. Meta-analysis: Lactobacillus containing quadruple therapy versus standard triple first-line therapy for *Helicobacter pylori* eradication // Helicobacter. — 2009. — Vol. 14, N 5. — P. 97–107.

Глава 9

Гастропатии

Под гастропатиями следует понимать явления дистрофии и нарушение регенерации, подчас выраженные, с деструкцией клеток, некрозом, образованием эрозий и язв, нередко осложняющиеся кровотечением (геморрагические гастропатии) и хорошо визуализируемые при гастроскопии (Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., 2001; Маев И.В. и др., 1997; 2004). Вместе с тем гастропатии, как и гастриты, должны верифицироваться морфологически (биопсия). Воспаление СОЖ при гастропатии не является ведущим. Явления поражения СОЖ при гастропатии развиваются не на фоне воспаления, а повреждения эндогенными или экзогенными факторами (НПВП, печеночная, эндокринная патология, физическая нагрузка, гиповолемия, констипация и др.). Систематизация гастропатий сложна, так как некоторые из них (химическая, гипертрофическая) имеют разные, подчас смешанные этиопатогенетические механизмы или объединяются по ведущему признаку (геморрагические проявления). Трудно провести и дифференциально-диагностическую грань между гастропатией и гастритом, так как они часто имеют общие механизмы и признаки (см. гл. 8).

Что касается частоты гастропатий среди ведущей патологии гастродуоденальной зоны, то гастропатия на фоне приема НПВС занимает лидирующее положение, уступая только инфекции *H. pylori* (рис. 9.1).

Отмечен рост распространенности НПВП-гастропатий в пожилом и старческом возрасте, составляющем особо значимый фактор риска для данной патологии (Маев И.В., Лебедева Е.Г., 2011). По статистическим данным Европы, США и Канады, до 20% и более лиц старше 65 лет регулярно принимают НПВП по поводу патологии опорно-двигательного аппарата, головной, зубной боли и т.д. (Ивашкин В.Т. и др., 1999). В Москве только за один квартал выписывается свыше 157 тыс. льготных рецептов на НПВП (Лазебник Л.Б., 2006).

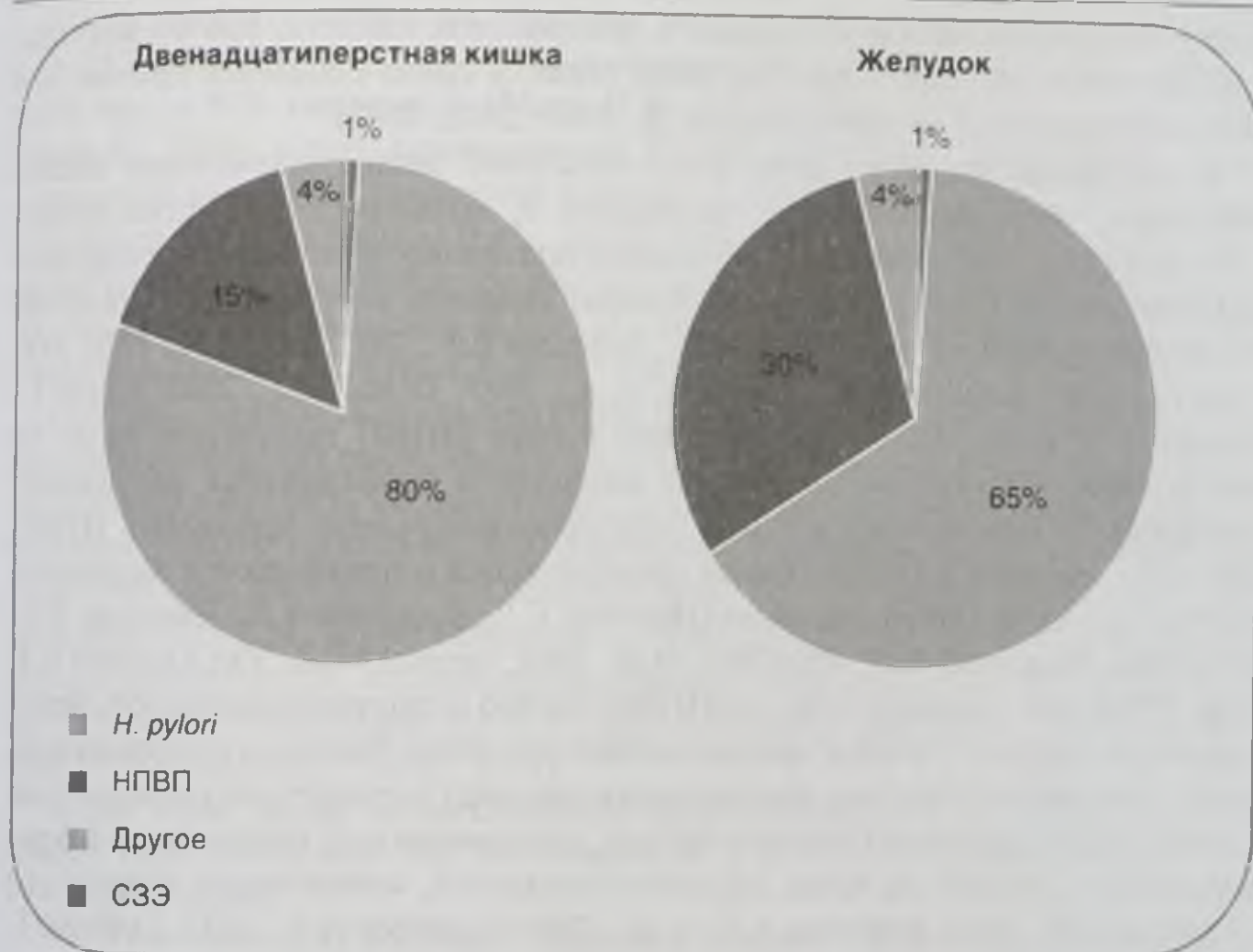


Рис. 9.1. Этиоструктура эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки

9.1. ГАСТРОПАТИЯ, АССОЦИИРОВАННАЯ С ПРИЕМОМ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ И ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ

9.1.1. Гастропатия, ассоциированная с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов

Большинство гастропатий связано с использованием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) (Sostres C., Gargallo C.J. et al., 2010). Распространенность данной формы гастропатии среди так называемых химических гастропатий (гастритов) достигает 45% (Quinn C.M., Bjarnason I., Price A.V., 1993).

В целом во всем мире в настоящее время хеликобактерное поражение СОЖ и НПВС-гастропатия являются конкурентами (см. рис. 9.1) за приоритет в причинах ее патологии и осложненного течения (геморрагические явления) (Bjarnason I. et al., 1993; Davies N.M., Saleh J.Y. et al., 2000). Впрочем, данный вид поражения СОЖ, как правило, имеет острый характер. Следует отметить, что прием лекарственных и прочих токсичных продуктов [НПВП, глюкокортикоиды, препараты наперстянки (дигиталиса), нитрофураны, толбута-

мид^ф, спиронолактон (верошпирон^а), этакриновая кислота, прочие кислоты, а также алкоголь] играет важную роль также и среди основных причин возникновения острых эрозий (Маев И. В., 1997; 2002; 2005).

В настоящее время во всем мире неуклонно растет применение обезболивающих, жаропонижающих препаратов и антиагрегантов, относящихся к тем или иным поколениям нестероидных противовоспалительных лекарственных препаратов. НПВП на текущий момент являются наиболее часто назначаемыми препаратами в мире (Маев И. В., Лебедева Е. Г., 2011; Vane J. R., 1976; 2000; Nuki G., 1990; Smalley W. E., Ray W. A. et al., 1995; DeRuiter J., 2002; Sostres C., Gargallo C. J. et al., 2010). Так, ежегодно в мире НПВП принимают более 300 млн человек. По данным центров по контролю и профилактике заболеваний, примерно 27 млн человек в США регулярно вынуждены принимать НПВП. При этом две трети из этого объема приобретаются и применяются пациентами безрецептурно, без контроля врача (Насонов Е. Л., Каратеев А. Е., Ивашкин В. Т., 1999; 2000; Ehsanullah R. S., Page M. C. et al., 1988; Agrawal N. M., Van Kerkhove H. E. et al., 1995). Это связано с тем, что НПВП быстро и ощутимо оказывают обезболивающий эффект, улучшая качество жизни при очень большом спектре патологии — заболеваниях опорно-двигательного аппарата (остеоартроз, ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилоартрит, дорсалгия и др.), центральной и периферической нервной системы, сердечно-сосудистой, мочеполовой сферы и др.) (Насонов Е. Л., 2000; Каратеев А. Е. и др., 2009; Каратеев А. Е., 2013; DeRuiter J., 2002). Недавно появились сообщения и об использовании препаратов данной группы при терапии некоторых онкологических заболеваний (Smalley W. E., DuBois R. N., 1997; DuBois R. N., Smalley W. E., 1996).

Вместе с тем данные средства в той или иной степени (зависит, как правило, от доз, форм и длительности применения) оказывают повреждающее действие на органы ЖКТ (Маев И. В., Лебедева Е. Г., 2011; Насонов Е. Л., Каратеев А. Е., 2000; Каратеев А. Е. и др., 2009; Каратеев А. Е., 2013; Saverymuttu S. H., Thomas A. et al., 1986; Bjarnason I., Hayllar J., 1993; Hawkey C. J., 2000; Sostres C., Gargallo C. J. et al., 2010). Второй конкурирующей с ЖКТ мишенью НПВП является сердечно-сосудистая система (Каратеев А. Е. и др., 2009; Sostres C., Gargallo C. J. et al., 2010). Спектр сердечно-сосудистой патологии, индуцированной системным эффектом НПВП, очень широк: повышение АД, задержка жидкости в организме, нарушение сократимости миокарда, прогрессирование сердечной недостаточности, развитие нефропатии, анемии, бронхоспазм. НПВП также снижает эффективность некоторых лекарственных препаратов (ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, β -блокаторов, диуретиков) (Маев И. В., Лебедева Е. Г., 2011).

Наиболее часто наблюдается поражение антрального отдела желудка и луковицы ДПК, патология тонкой кишки — энтеропатия (хроническое воспаление слизистой оболочки тонкой кишки на фоне повышенной проницаемости последней, вызванной НПВП и кишечной флорой). Энтеропатия чревата развитием стриктур, перфораций, острым или хроническим кровотечением, развитием железодифицитной анемии (Каратеев А. Е. и др., 2011; Каратеев А. Е., 2013; Davies N. et al., 2000; Maiden L. et al., 2007). Реже наблюдается поражение пищевода и дистальных отделов толстой кишки.

Согласно статистическим данным, гастродуоденальные язвы возникают у 20–25% больных, длительно принимающих НПВП, а эрозии СОЖ и ДПК — более чем у 50% пациентов (Маев И.В., 2002; 2005; Шептулин А.А., 1999; Brooks P., 1998); у лиц, принимавших НПВП в течение 6 нед и более, патологический процесс в слизистой желудка и ДПК развивается в 70% случаев (Григорьев П.Я., Яковенко Э.П., 1997). При этом риск развития таких поражений сохраняется в течение нескольких месяцев после прекращения лечения (Griffin M.R., 1998; Slomiany B.L. et al., 1998), а до 46% поражение ЖКТ протекает бессимптомно (Fries J.F. et al., 1998).

Особенно важно отметить, что НПВП-гастропатия опасна не столько появлением клинических проявлений (боль и диспепсия), как только что сказано, часто может протекать бессимптомно, сколько тяжелыми, нередко (в два-три раза чаще, чем без приема НПВП) фатальными осложнениями — желудочным кровотечением, обструкцией и перфорацией (Маев И.В., Самсонов А.А. и др., 2004; Scheiman J.M., 2009; Holtmann G. et al., 2011). В целом же частота желудочных кровотечений, вызванных приемом НПВП, составляет 0,5–1,0 случай на 100 больных в год (Каратеев А.Е., Насонова В.А., 2008; Каратеев А.Е., 2013; Fries J.F., Williams C.F. et al., 1991).

К факторам риска возникновения гастропатий на фоне приема НПВП относят (Насонов Е.Л., 1999; Somasundaram S. et al., 1995) следующие.

• *Определенные:*

- ЯБ в анамнезе, особенно недавняя и осложненная кровотечением;
- пожилой возраст (старше 65 лет);
- использование высоких доз препаратов (относительный риск 2,5 у лиц, принимающих низкие дозы, и 8,6 у лиц, принимающих высокие дозы НПВП; 2,8 при лечении стандартными дозами НПВП и 8,0 при лечении высокими дозами);
- заболевания сердечно-сосудистой системы (застойная сердечная недостаточность, артериальная гипертензия);
- почечная или печеночная недостаточность;
- гиподинамия;
- злоупотребление алкоголем, курение;
- одновременный прием антикоагулянтов и/или диуретиков, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента;
- одномоментный прием нескольких НПВП (удвоение риска); сочетание приема НПВП и ГКС (относительный риск 10,6, выше, чем при приеме только НПВП);
- лечение НПВП до 3 мес (относительный риск — 7,2 у леченных в течение менее 30 сут и 3,9 — у леченных более 30 дней; риск 8,0 — при лечении меньше 1 мес, 3,30 — от 1 до 3 и 1,9 — более 3 мес);
- прием НПВП с длительным периодом полужизни и неселективных в отношении ЦОГ-2;
- внутримышечное введение НПВП;
- предшествующее нарушение барьерной функции тонкой кишки;
- нарушение желчеобразования и желчеотделения;
- дисбиоз тонкой кишки;
- нарушение энтерогепатической рециркуляции желчных кислот.

• *Возможные:*

- наличие ревматоидного артрита;
- женский пол;
- курение;
- прием алкоголя;
- инфекция *H. pylori* (независимый фактор риска).

Вместе с тем главными являются три: наличие ЯБ в анамнезе, пожилой возраст и сопутствующий прием ацетилсалициловой кислоты (аспирина^{*}) (Каратсев А.Е., 2013; Sostres C., Gargallo C.J. et al., 2010).

Среди осложнений могут также отмечаться перфорации язвенных дефектов, выраженное эрозивное воспаление кишечника (Bjarnason I., Hayllar J. et al., 1993). Особенно часто описываемые патологические процессы наблюдаются у лиц с ревматическими заболеваниями, которые вынуждены длительно и в больших дозах применять НПВП.

На сегодняшний день развитие НПВП-гастропатии и сердечно-сосудистые осложнения¹ являются главными факторами, лимитирующими применение данной группы препаратов. Причем сердечно-сосудистые осложнения при применении блокаторов ЦОГ-2 могут превалировать над опасностью осложнений со стороны ЖКТ (Grosser T. et al., 2006; Hochman J., Shah N., 2006; Hermann M., 2009).

НПВП классифицируются в различные группы на основании их химической структуры и механизма действия (табл. 9.1).

Таблица 9.1. Классификация нестероидных противовоспалительных препаратов

Тип	Химический состав	Распространенные НПВП
Салицилаты	Производные 2-гидроксибензойной кислоты (салициловая кислота)	Ацетилсалициловая кислота (аспирин [*]), дифлунисал [®] и салсалат [®]
Производные пропионовой кислоты, или «профены»	Производные арилуксусных кислот	Ибупрофен, дексипрофен [®] , кетопрофен, декскетопрофен, напрофен [®] , фенпрофен, флурибпрофен [®] , оксапрозин [®] , локсопрофен [®] , напроксен
Производные уксусной кислоты	Производные уксусных кислот	Индометацин, диклофенак, набуметон, толметин [®] , сулиндак, этодолак и кеторолак
Производные эноловой кислоты, или оксикамы	Производные гетероцикла 4-гидроксибензотиазина	Пироксикам, изоксикам [®] , мелоксикам, теноксикам, дроксикам [®] и лорноксикам
Производные фенамовой кислоты, или фенаматы	Производные антраниловой кислоты	Мефенамовая кислота, флуфенамовая кислота [®] , толфенамовая кислота [®] и меклофенамовая кислота [®]
Фенилпиразолон	Производные 1-арил-3,5-пиразолидиндиона	Фенилбутазон, оксифенбутазон [®]
Избирательные ингибиторы COX-2	Диарил-5-членные гетероциклы	Целекоксиб, рофекоксиб, эторикоксиб
Анилиды и сульфоанилиды	Ацетамиды или анилин с или без 4-гидрокси или 4-алкокси-группы	Парацетамол (ацетаминофен [*]), фенацетин [*] и нимесулид

Развитие гастропатий зависит от вида препарата. Так, наиболее высоким повреждающим действием на слизистую желудка и ДПК обладают такие

¹ Касается в основном селективных блокаторов ЦОГ-2.

НПВП, как пироксикам, кетопрофен и толметин^р, а наименьшее побочное действие при применении стандартных доз обнаружено у ибупрофена и диклофенака. Ацетилсалициловая кислота (аспирин^{*}) оказалась ближе к последним, а индометацин — к первым (Шептулин А.А., 1999). Напроксен занимает срединное положение (рис. 9.2) (Rang H.P. et al., 2007).

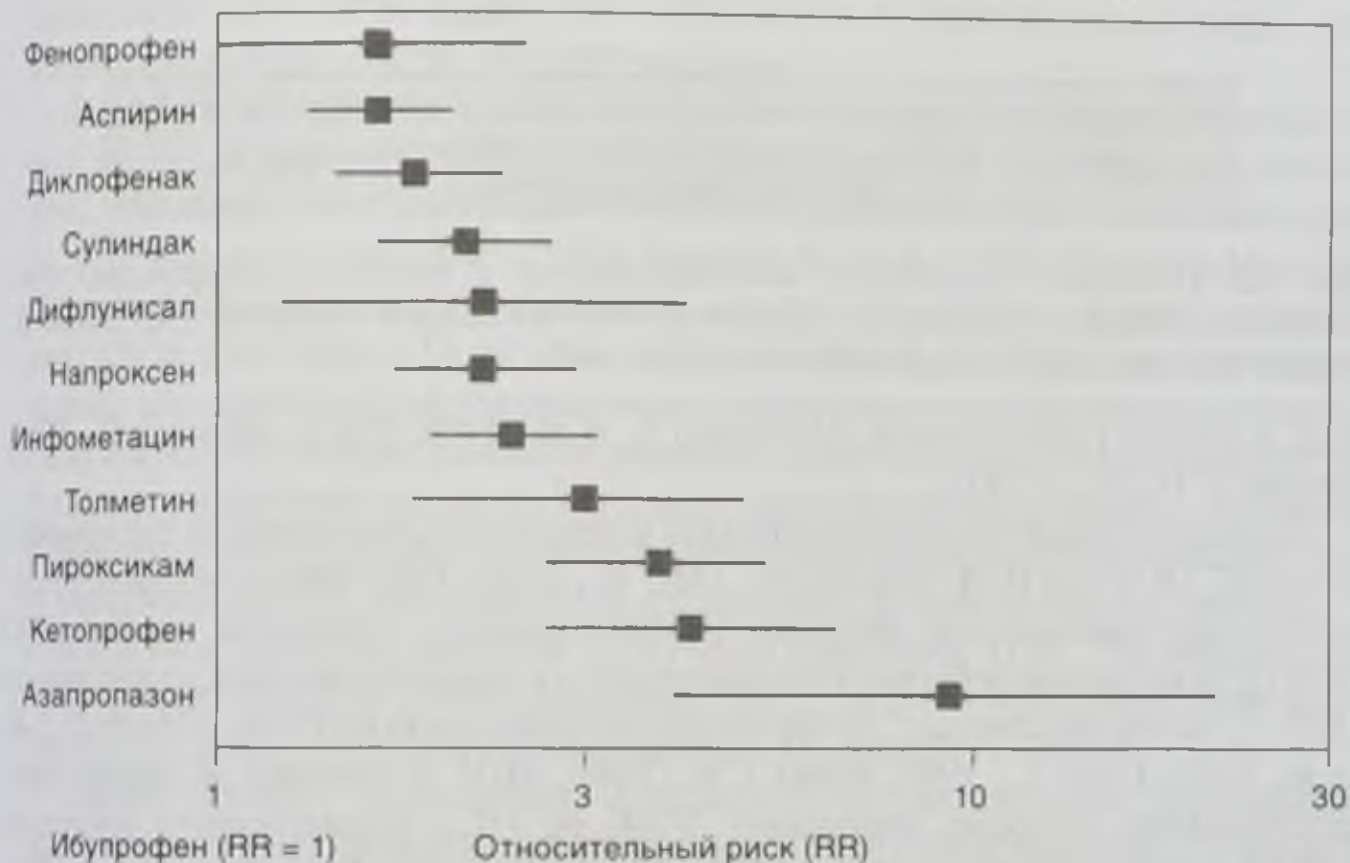


Рис. 9.2. Относительный риск развития гастропатии, ассоциированной с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов, при применении их различных представителей (Rang H.P., et al. 2007)

Патогенез гастропатий на фоне приема НПВП основан на главном механизме действия данных лекарственных средств — снижении синтеза простагландинов¹ в результате блокады фермента ЦОГ², ключевого фермента метаболизма арахидоновой кислоты — предшественника простагландинов (Ивашкин В.Т., 1994; Маев И.В., Лебедева Е.Г., 2011; Vane J.R., 1971; DeRuiter J., 2002; Sostres C., Gargallo C.J. et al., 2010) (рис. 9.3). Причем именно подавление синтеза простагландинов вызывает противовоспалительный, жаропонижающий и обезболивающий эффекты, одновременно сопровождаясь побочным эффектом поражения ЖКТ, где простагландины являются необходимым компонентом функционирования защитного барьера слизистой оболочки.

Обезболивающее действие НПВП было продемонстрировано в экспериментальных исследованиях на животных через блокаду P_gE1 и P_gF₂ (Grace R.F., Lin Y. et al., 2001; Hahn D.W. et al., 1982). Также обнаружено, что эффективный болеутоляющий эффект НПВП связан с их способностью ингибировать регулируемую простагландинами вазодилатацию сосудов головного мозга (Chapleau C.E. et al., 1980; Lonigro A.J., Hagemann M.H. et al., 1978). Жаропонижающее действие НПВП вызвано ингибированием синтеза

¹ Простагландины являются одним из основных медиаторов воспаления, боли и лихорадки.

² Существует в виде трех структурных изоферментов — ЦОГ-1, ЦОГ-2 и ЦОГ-3.

Местное повреждение, чаще всего эрозии, наблюдаются у 30–50% пациентов.
Системное повреждение

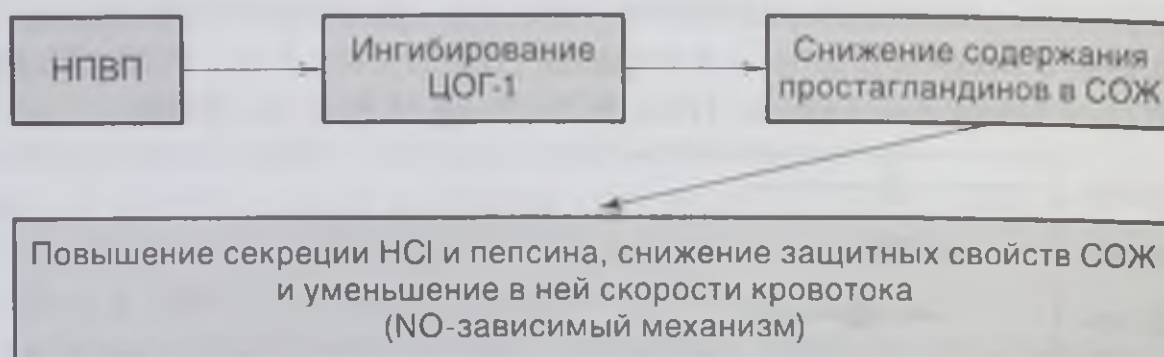


Рис. 9.3. Патогенез гастропатии, ассоциированной с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов, механизм повреждающего действия (по Bloom S., Webster G., University College London Hospitals, 2006)

PgE_2 в районе гипоталамуса (Morimoto A. et al., 1988; Wit A., Wang S.C., 1968; Lovejoy F.H., Jr., 1978).

Дальнейшими исследованиями было установлено, что имеются две изоформы ЦОГ, ЦОГ-1 и ЦОГ-2 (Zidar N., Odar K., 2009). При этом основные, положительные клинические эффекты НПВП связаны с блокадой изофермента ЦОГ-2¹, а побочное действие (гастропатия) — с ингибированием изофермента ЦОГ-1, который отвечает за физиологическую защиту СОЖ (Mitchell J.A. et al., 1993; Laine L., 1996; Miller T.A., 1986). ЦОГ-1 отвечает за синтез простагландинов, которые защищают СОЖ от HCl, поддерживает кровоток в СОЖ и стимулирует выработку бикарбонатов (Gudis K., Sakamoto S., 2005; Konturek S.J. et al., 2004).

Имеется три различных механизма вызванного НПВП повреждения ЖКТ: ингибирование фермента ЦОГ-1 и гастропротективных простагландинов, повышение проницаемости мембран и выработка дополнительных провоспалительных медиаторов. Вместе с тем есть данные, что нежелательные побочные эффекты зависят и от степени подавления изомера ЦОГ-2 (Шептулин А.А., 1999; Griffin M.R., 1998), от вида блокатора ЦОГ-2, комбинации с блокаторами ЦОГ-1, в первую очередь ацетилсалициловой кислотой (аспирином²)³ и другими лекарственными средствами (анти тромботические препараты) (Каратеев А.Е., 2013).

Основным путем патологического воздействия НПВП на слизистую желудка, преимущественно его антрального отдела (Свинцицкий А.С., 2002)¹ является системное воздействие НПВП на защитный барьер слизистой оболочки, осуществляемое через блокаду синтеза простагландинов (PgE_2 , PgI_2) и их метаболитов (простациклина и тромбоксана A_2). Известно, что простагландины дозависимо предохраняют слизистую от повреждения, в первую очередь от действия СК и пепсина. Предохраняющий, цитопротективный, эффект

¹ Экспрессия ЦОГ-2 вызывается клеточными повреждениями, различными провоспалительными цитокинами и факторами опухолевого происхождения.

² Частое сочетание ингибиторов ЦОГ-2 и низких доз ацетилсалициловой кислоты для нивелировки тромботической активности коксибов.

³ Более выраженное поражение антрального отдела желудка при НПВП-гастропатии связывается с тем, что в данном отделе органа более высокая плотность рецепторов простагландинов.

простагландинов связан с несколькими механизмами, которые различны у простагландинов PGE₂ и PGI₂. Так, первые реализуют свое цитопротективное действие через подавление желудочной секреции СК и увеличение продукции слизи и бикарбонатов. Вторые — через стимуляцию кровообращения в слизистой оболочке, стабилизацию мембран тучных клеток и лизосом, подавление продукции кислотных радикалов и ферментов нейтрофилами, а также через регуляцию деятельности эпителия сосудов.

Подавление активности ЦОГ-1 и изменение метаболизма арахидоновой кислоты, переключая его с простагландинового на липооксигеназный путь, сопровождающийся выработкой лейкотриенов (в частности, лейкотриена B₄) (Vaananen P.M. et al., 1992; Hudson N. et al., 1993; Peskar V.M., 1991). Лейкотриены вызывают воспаление и ишемию тканей, что ведет к повреждению СОЖ (McCafferty D. M. et al., 1995; Andrews F.J., 1994). Последнее очень важно, так как лейкотриены оказывают токсическое воздействие на слизистую желудка и ДПК, индуцируя в ней развитие воспаления за счет адгезии нейтрофилов к эндотелию сосудов. Усиление адгезии нейтрофильных лейкоцитов с образованием в сосудах «белых» тромбов при приеме НПВП связано также с компонентом C5 коплемента и цитокинов, а повреждающее действие — с фактором некроза опухоли (TNF-α) (Григорьев П.Я., Яковенко Э.П., 1997; Шептулин А.А., 1999; Насонов Е.Л., Каратеев А.Е., 2000; Santucci L., Fiorucci S. et al., 1994; Fiorucci S., Antonelli E., Morelli A., 2001).

Далее следует нарушение агрегационной активности тромбоцитов, что вызывает расстройство микроциркуляции, явления «сладжа», стаза крови в гиперкоагуляционную фазу, одновременно повышая риск геморрагических осложнений при приеме НПВП. С другой стороны, все это приводит к уменьшению желудочного кровотока и активизации свободно-радикальных процессов, перекисному окислению липидов и повреждению тканей (Wallace J.L., 1997).

Существенным является и тот факт, что и блокирование преимущественно ЦОГ-2 изоформы ЦОГ некоторыми селективными ингибиторами ЦОГ-2, помимо противовоспалительного эффекта, может вызывать усиление агрегационной активности тромбоцитов, возникающее в результате снижения синтеза простациклина (PGI₂) клетками эндотелия при одновременном сохранении выработки тромбоксана (TxA₂) тромбоцитами, что усиливает агрегационную активность тромбоцитов, вызывая нарушение микрогемоциркуляции. Выход из положения для профилактики острых осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы видят в приеме низких доз ацетилсалициловой кислоты (аспирина^{*}). Но здесь надо учитывать, что аспирин-ацетилированная ЦОГ-2 изменяет метаболический путь арахидоновой кислоты таким образом, что под действием фермента липооксигеназы образуются малоизученные формы лейкотриенов, индуцирующих, в свою очередь, воспалительную реакцию в слизистой желудка и ДПК. Кроме того, есть данные, что под действием селективного ингибитора ЦОГ-2 происходит снижение синтеза липоксина, который необходим для защиты СОЖ от действия ацетилсалициловой кислоты (аспирина^{*}). Все это приводит к тому, что сочетание селективного ингибитора ЦОГ-2 и низких доз ацетилсалициловой кислоты (аспирина^{*}) по своему

ульцерогенному потенциалу и частоте осложнений не уступает обычным неселективным НПВП.

НПВП также оказывают прямой цитотоксический эффект на клетки СОЖ, приводя к ее повреждению (Маев И. В., Лебедева Е. Г., 2011; Somasundaram S. et al., 1997; Tomisato W. et al., 2004). Некоторые исследования показали, что прямая цитотоксичность не зависит от ингибирования активности ЦОГ (Lichtenberger L. M., 2001). Точечные повреждения подобного рода наблюдались в случае применения таких НПВП, как ацетилсалициловая кислота (аспирин⁴), приводя к накоплению ионизованных НПВП, феномену, известному как «ионная ловушка» (Davenport H. W., 1967). Предполагается, что НПВП вызывают повышение проницаемости мембран, ведущее к нарушению эпителиального барьера (Lichtenberger L. M., 1995). НПВП также вызывали некроз и апоптоз клеток слизистой желудка (Tomisato W. et al., 2001).

В целом неселективные НПВП¹, неизбирательно блокирующие оба изофермента, действуют на все три уровня защитного кишечного барьера — преэпителиальный, эпителиальный и постэпителиальный.

Воздействие на защитную роль слизистого барьера (преэпителиальный барьер) связано с нарушением НПВП продукции эпителиоцитами слизи и бикарбонатов, препятствующих агрессивному действию на клетки ионов водорода (кислотного фактора). Повреждение слизистой оболочки происходит во время всасывания НПВП, при системном действии препарата после его всасывания, а также после повторного попадания активных метаболитов, выделенных в результате печеночной экскреции в ДПК. В желудок в данном случае метаболиты НПВП попадают в результате дуоденогастрального рефлюкса).

Локальный токсический эффект НПВП, имеющий особое значение в течение самых первых дней приема препаратов², связан в первую очередь с непосредственным влиянием на слизистую оболочку желудка и ДПК противовоспалительных средств как слабых органических кислот, которыми являются некоторые НПВП [ацетилсалициловая кислота (аспирин⁴) и большинство других НПВП] с константой ионизации pK_a в диапазоне 3–5 (DeRuiter J., 2002)³. Выраженность эффекта в данном случае зависит от растворимости и pK_a конкретного НПВП. Под действием НПВП гидрофобность слизистой снижается и данные ксенобиотики становятся способны проникать (посредством диффузии) через фосфолипидную мембрану в цитоплазму эпителиальных клеток слизистой желудка, где они ионизиру-

¹ Все НПВП разделяются на неселективные НПВП (селективность к ЦОГ-2 превышает селективность к ЦОГ-1 менее чем в 5 раз), селективные НПВП (селективность к ЦОГ-2 превышает селективность к ЦОГ-1 более чем в 5 раз) и суперселективные (при превышении селективности к ЦОГ-2 над ЦОГ-1 более чем в 50 раз).

² Прием НПВП вызывает изменения слизистой, которые носят дозозависимый характер и характеризуются острым, развивающимся через несколько минут после приема противовоспалительного средства ультраструктурным повреждением поверхностного эпителия, которое спустя несколько часов приводит к эндоскопически видимым подслизистым кровоизлияниям и эрозиям.

³ Как правило, НПВП содержат кислотную группу, в основном карбоксильные кислоты или энолы. Молекула кислоты является критичной для активности по ингибированию СОХ и связана с планарной, ароматической группой. Последняя также связана с липофильной частью через полярную группу. НПВП обычно являются хиральными молекулами (за исключением диклофенака), но по большей части фармакологически активным является один энантиомер (Muller N. et al., 1990).

ются при высоких значениях рН, накапливаются в больших концентрациях, что приводит к повреждению клеток. Нарушение внутриклеточной концентрации водородных ионов приводит к их обратной диффузии в слизистую оболочку, снижению рН, что снижает порог чувствительности болевых рецепторов, локализованных в подслизистом слое, обуславливая появление болевого и диспепсического синдромов.

Кроме влияния на проницаемость СОЖ для ионов водорода и натрия, прямого цитотоксического эффекта на клетки СОЖ, образования кислородных радикалов и нарушения микроциркуляции, НПВП оказывают локальное токсическое воздействие через:

- влияние на внутриклеточную концентрацию кальция;
- снижение образования глутатиона;
- разобщение окислительного фосфорилирования в митохондриях;
- активацию нейтрофилов;
- стимуляцию апоптоза.

Разбирая роль влияния кислотного фактора в генезе гастропатий при приеме НПВП, необходимо учитывать две вещи. Так, с одной стороны, существует мнение, что ослабление продукции простагландинов, повышающее чувствительность слизистой желудка и ДПК к повреждению желудочной кислотой, не является основным в механизме повреждения слизистой НПВП, так как существуют случаи развития поражения слизистой НПВП у лиц с нормальным кислотообразованием и даже в условиях ахлоргидрии (Насонов Е.Л., Каратеев А.Е., 2000). Вместе с тем известно, что длительная супрессия кислотной продукции желудка с поддержанием интрагастрального уровня рН выше 4,0 и особенно на уровне 6,0 приводит к исчезновению эрозивно-язвенных проявлений гастропатий, вызванных приемом НПВП, даже у лиц, продолжающих принимать последние (Григорьев П.Я., Яковенко Э.П., 1997).

По-видимому, влияние повреждающих агентов на слизистую при приеме НПВП может быть как независимым от кислотного фактора, так и опосредованным, как, например при хеликобактерном поражении слизистой. Ведь и при хеликобактер-ассоциированном гастродуодените, ЯБДПК, применение средств, корригирующих кислотную агрессию, давало и дает достоверный клинико-морфологический эффект, подтверждая известный постулат: «Без кислоты нет язвы». И это, безусловно, необходимо учитывать. Кроме того, известно, что некоторые НПВП, например индометацин, обладают эффектом ингибирования антагонистов карбоангидразы, что приводит к ее активизации и стимуляции СК (Шептулин А.А., 1999).

Помимо влияния на обмен простагландинов, некоторые НПВП, в частности ацетилсалициловая кислота (аспирин*), способны ингибировать синтез оксида азота, что также приводит к нарушению микроциркуляции в слизистой оболочке желудка и ДПК, ее повреждению. Существует даже мнение, что адаптация¹ слизистой к приему НПВП как раз и опосредована компен-

¹ Феномен адаптации описан для препаратов с коротким периодом полувыведения (диклофенак, ибупрофен) и выражается в том, что НПВП-гастропатия, в частности эрозия, появившиеся в первые дни приема противовоспалительных средств, склонны к спонтанному заживлению даже при продолжении приема последних. Описывается и вторичная адаптация слизистой желудка и ДПК к НПВП — феномен снижения выраженности поражения слизистой оболочки после 3–4 мес регулярного приема НПВП.

саторным увеличением синтеза оксида азота (Насонов Е.Л., Каратеев А.Е., 2000).

Что же касается хеликобактериоза и его участия в патогенезе гастро- и дуоденальных патологий, вызванных приемом НПВП, то здесь однозначных данных за его участие в настоящее время нет, как нет и сведений, абсолютно исключающих данный агент из причин, способствующих их развитию. Есть авторитетное мнение, что в поражении ДПК решающим фактором агрессии является именно *H. pylori*, а влияние НПВП, если и имеет место, то ему отводится очень скромная, попутная роль, а в поражении желудка данные два агента взаимопотенцируют друг друга на равных (Malfertheiner P., Labens J., 1998). Существуют сведения, по которым *H. pylori*, при его наличии, в 1,5–1,8 раза повышает риск поражения НПВП слизистой желудка и ДПК, а по другим — либо не влияет, либо даже способствует снижению частоты поражения слизистой при приеме НПВП (Matsuhisa T., Nacamura H. et al., 1998; Шептулин А.А., 1999). Очевидно, что *H. pylori* и НПВП, каждый по-своему вызывают нарушение защитного барьера слизистой и поражение ее эпителиальных структур, но прямого потенцирования повреждающего воздействия, как правило, не регистрируется. По-разному НПВП и *H. pylori* влияют и на патобиохимию простагландинов, ингибируя их синтез в первом случае и повышая их образование во втором. Неоднозначны и результаты антихеликобактерной терапии.

В заключение следует сказать, что к настоящему времени все больше накапливается данных, свидетельствующих, что селективные НПВП в отношении ЦОГ-2 (целекоксиб и эторикоксиб, особенно первый) являются более щадящими пищеварительный тракт препаратами (Каратеев А.Е., 2013). Чего нельзя сказать об их кардиопатологическом действии. Если же говорить о неселективных средствах, то в целом, с учетом возможного побочного действия на ЖКТ, следует назначать короткоживущие, быстродействующие и быстровыводящиеся препараты: лорноксикам (ксефокам[†]), ибупрофен, диклофенак, нимесулид, напроксен и под защитой ИПП, желательно последнего поколения, рабепразола, эзомепразола (McKeage K. et al., 2008; Saccar C., 2009).

9.1.1.1. Клиническая картина

В 1986 г. S. H. Roth предложил использование термина «НПВП-гастропатия», обозначая им эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки гастродуоденальной зоны у пациентов, получающие терапию НПВП. Позже были обобщены характерные клинико-эндоскопические особенности, заключающиеся в появлении острых, обычно множественных, гастродуоденальных эрозий и/или язв с преимущественной локализацией в антральном отделе желудка в отсутствие локального воспаления и гистологических признаков гастрита на фоне курсового приема НПВП. Помимо этого, НПВП-гастропатии в 40–45% случаев характеризуются мало- или бессимптомным течением, частой манифестацией с развитием осложнений, а также склонностью язвенных дефектов к самостоятельному заживлению после отмены НПВП. Наибольшая опасность развития кровотечения вне зависимости от принимаемого НПВП

[†] Лорноксикам, являясь эффективным, неселективным НПВП, не ингибирует активность 5-липоксигеназы, что значительно снижает риск побочного действия на ЖКТ.

возникает на первой неделе приема (ОШ 11,7; 6,5–21,0), снижается при продолжении приема НПВП (5,6; 4,6–7,0) и становится минимальной через неделю после отмены (3,2; 2,1–5,1) (Lewis S.C. et al., 2002)¹.

Часто клинические проявления поражения верхних отделов ЖКТ при приеме НПВП дают менее выраженное снижение качества жизни, чем основная патология, по поводу которой принимаются, подчас практически постоянно, данные средства. Больные привыкают к пищеварительному дискомфорту и жалоб врачу не предъявляют. Кроме того, НПВП могут оказывать и анальгезирующее действие.

Клинико-эндоскопические признаки поражения желудка и ДПК при приеме НПВП складываются (Насонов Е.Л., Каратеев А.Е., 2000):

- *из симптоматических признаков* — «ранние», реже «поздние» боли (75%), изжога (44,2%), тошнота (37,2%), отрыжка воздухом, кислым, горьким (35,7%), рвота (5,7%), диарея и/или запор (чередование);
- *эндоскопических признаков* поражения желудка и ДПК — субэпителиальные геморрагии, эрозии и язвы в желудке, реже в ДПК, выявляемые при эндоскопическом исследовании и ЖКК;
- *признаков энтеропатии, воспаления кишечника.*

В большинстве случаев (74–90% случаев) прием НПВП сопровождается поверхностным гастродуоденитом, который протекает в основном бессимптомно, а у 50% пациентов с диспептическими явлениями при эндоскопии не удается выявить внешних признаков поражения. В целом у пациентов, принимающих НПВП, воспаление несколько менее выражено, что, возможно, связано с приемом лекарственного препарата (Таха А.С. и др., 1993). Однако у 15–40% пациентов, принимающих НПВП, обнаруживаются эрозивно-язвенные поражения слизистой желудка и ДПК, которые должны быть обязательно учтены и лечиться, даже если нет клинических проявлений, так как опасность осложнений в данном случае многократно увеличивается. У 58% пациентов с кровотечением на фоне приема НПВП осложнение возникает при отсутствии всяких симптомов (Armstrong C.P., Blower A.L., 1988).

К независимым и наиболее значимым факторам риска осложненного течения НПВП-гастропатий относят осложненную ЯБ в анамнезе, одновременное использование нескольких НПВП (в том числе ЦОГ-2 селективных), а также высокие дозы НПВП.

Диагностика. В связи с бессимптомным поражением слизистой желудка и ДПК при приеме НПВП больным, принимающим систематически НПВП, необходимо периодически проводить эндоскопическое исследование для верификации явлений гастропатии и ее профилактики (через месяц после начала приема НПВП и далее, при отсутствии клинических признаков, не реже одного раза в год). Эндоскопия является основным методом в диагностике поражений желудка и ДПК при приеме НПВП.

Эндоскопически СОЖ у больных НПВП-гастропатией выглядит отечной, гиперемированой с единичными или множественными эрозиями и язвами (см. рис. 9.4 на цветной вклейке). Вместе с тем данные явления неспецифичны.

¹ Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT) // Ann. Rheum. Dis. — 2007. — Vol. 66. — P. 377–388.

Гистологические особенности включают явления фовеолярной гиперплазии, отека собственной пластинки СОЖ при минимальном количестве клеток, характерных для острого или хронического воспаления.

9.1.1.2. Профилактика и лечение

Прежде всего, если нет возможности отменить НПВП, а у пациента есть все признаки поражения слизистой желудка и/или ДПК, необходимо выполнение ряда профилактических и лечебных мероприятий:

- противовоспалительные препараты следует назначать после еды;
- возможное уменьшение дозировки НПВП, смена препарата;
- применение современных, обладающих «защитными» свойствами СОЖ НПВП (коксибы);
- одновременное применение ИПП, желательно последних поколений (рабепразол, эзомепразол), как вариант — применение фиксированных комбинаций неселективных НПВП и ИПП (препарат вимово).

Некоторые руководства по клинической практике предлагали различные подходы для контроля за возникновением осложнений со стороны ЖКТ, связанных с приемом НПВП. Так, Американский колледж гастроэнтерологии рекомендовал несколько стратегий для уменьшения причиняемого НПВП вреда ЖКТ, включая использование селективных ингибиторов ЦОГ-2, совместный прием гастропротективных препаратов, таких как мизопростол, ИПП или блокаторов H_2 -рецепторов гистамина (Lanza F. L. et al., 2009). Эти стратегии основаны на анализе влияния многочисленных факторов риска на развитие осложнений со стороны ЖКТ (см. выше), связанных с НПВП, включая возраст пациента, сопутствующий прием медикаментов (в первую очередь аспирина), отягощенный язвенный анамнез, инфекцию *Helicobacter pylori* и др. (Каратеев А. Е., 2013; Sostres C., Gargallo C.J. et al., 2010).

Следует учитывать, что возможность развития желудочного кровотечения на фоне НПВП-гастропатии повышается, когда пациентам, уже получающим антиагрегантную терапию с использованием тиенопиридинов, таких как клопидогрел, назначают селективные НПВП для уменьшения риска нежелательных сердечно-сосудистых явлений (Vallurupalli N.G., Goldhaber S.Z., 2006). В 2008 г., с учетом вышеизложенной ситуации группой экспертов Американских колледжей кардиологии, гастроэнтерологии и Американской ассоциацией кардиологов разработаны рекомендации по уменьшению поражения ЖКТ у пациентов, получающих антиагрегантную терапию вместе с НПВП, заключающиеся в профилактическом, одновременно с НПВП и клопидогрелом, приеме ИПП (Bhatt D.L., Scheiman J. et al., 2008). Данная стратегия действительно приводит к снижению осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ, но не исчезновению. Беда в том, что пациенты показывают плохую приверженность к профилактическому приему ИПП (van Soest E. et al., 2011; Lanas A. et al., 2012). При этом прием ИПП не гарантирует от развития энтеропатии (Goldstein J. et al., 2005; Doherty M. et al., 2011).

Однако в 2010 г., основываясь на ряде материалов, указывающих на возможный риск взаимодействия ИПП с тиенопиридинами при их одно-

временном приеме рекомендации были переработаны. Пациентам, получающим антиагрегантную терапию, назначение ИПП рекомендовано только при наличии риска осложнений со стороны ЖКТ (Gilard M. et al., 2006; Juurlink D.N. et al., 2009; Abraham N.S. et al., 2010).

Говоря о методах профилактики развития НПВП-гастропатии, следует сказать, что в первую очередь надо опираться на анализ факторов риска гастропатии и назначать НПВП избирательно, отдавая предпочтение ингибиторам ЦОГ-2 (целекоксиб) или назначать неселективные НПВП совместно с приемом ИПП (Koch M., 1999; Scarpignato C., Pelosini I., 1999; Laine L., 2003; Micklewright R., 2003; Каратеев А.Е., 2013), учитывая риск развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы на фоне коксибов (Patrignani P. et al., 2008; Mattia C. et al., 2005; Baron J.A. et al., 2008; García Rodríguez L.A. et al., 2008; Lanza F.L. et al., 2009; McGettigan P., Henry D., 2011; Trelle S. et al., 2011).

На данный момент наиболее распространенными из применяемых защитных стратегий являются:

- комбинированная терапия НПВП и гастропротективными препаратами (мизопростол или ИПП);
- применение избирательных ингибиторов ЦОГ-2 (табл. 9.2) (Sostres C., Gargallo C.J. et al., 2010).

Таблица 9.2. Стратегии по предотвращению вызванных нестероидными противовоспалительными препаратами повреждений желудочно-кишечного тракта

Препараты		Механизм	Действие
Гастропротективные препараты	Аналоги простагландина	Замещение простагландина	Уменьшают изъязвление и другие повреждения ЖКТ. Не могут предотвратить явления диспепсии
	Ингибиторы кислотопродукции, такие как ингибиторы протонной помпы	Повышение внутрижелудочного pH	Уменьшают явления диспепсии, изъязвление и ассоциированные повреждения
Селективные ингибиторы ЦОГ-2		Не ингибируют ЦОГ-1, и, таким образом, синтез гастропротективного простагландина сохраняется	Уменьшают диспепсию, реверсируют развитие язв желудка и ДПК и предотвращают другие повреждения ЖКТ. Связаны с протромботическими явлениями и повышают риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий

Аналоги простагландинов. Мизопростол — синтетический аналог простагландина E₁, достоверно снижает риск возникновения деструктивных процессов в слизистой оболочке желудка и ДПК при приеме НПВП. Мизопростол назначается с целью замещения эндогенных простагландинов, чей синтез ингибируется под действием НПВП. Действие препарата основано на подавлении кислотно-пептической агрессии желудочного сока, увеличении выработки слизи, изменении свойств слизи (повышение ее плотности), увеличении продукции бикарбонатов, улучшении микроциркуляции в слизистой оболочке желудка и ДПК, активизации регенерации слизистой, снижении обратной диффузии водородных ионов. С учетом всех данных свойств мизо-

простол рядом авторов относится к первой линии терапии больных с поражением желудка и ДПК на фоне приема НПВП. Назначается мизопростол по 200 мкг 4 раза в сутки.

Мизопростол продемонстрировал способность значительно уменьшать проявления НПВП-гастропатии (Koch M., 1999). Однако следует иметь в виду, что его прием может сопровождаться появлением дополнительных диспептических расстройств у пациентов (изжога, тошнота, отрыжка, дискомфорт в эпигастрии, диарея), причем диарея наблюдается в среднем у 14% принимающих мизопростол (Bardhan K.D. et al., 1993) и потому имеет ограниченное применение (Silverstein F.E. et al., 1995; Graham Y. et al., 1993). Учитывая, что при назначении НПВП больные часто не отмечают жалоб со стороны ЖКТ, их появление на фоне приема мизопростола воспринимается больными крайне негативно. Кроме того, в последнее время появились сведения, основанные на экспериментальных данных, о возможности участия простагландинов в прогрессировании опухолевой пролиферации (DuVois R. N., Zhang Z., 2000).

Вместе с тем разработанное комбинированное лекарственное средство диклофенак + мизопростол (артротек^а) показал себя достаточно эффективным при лечении артрита и сопутствующей НПВП-гастропатии (Goldstein J.L. et al., 1998; Acevedo E., 2002). В России в настоящее время мизопростол в целях гастропротекции при приеме НПВП используется ограниченно, в основном из-за побочных эффектов, тяжело переносимых больными.

Кислотосупрессивная терапия. Соляная кислота увеличивает вызванное НПВП повреждение СОЖ, ингибирует факторы свертывания крови, создавая опасность фатального желудочного кровотечения, а также ухудшает желудочную абсорбцию кислотных НПВП.

Ранее наиболее часто для профилактики и лечения НПВП-гастропатии использовались такие классические средства контроля выработки HCl, как блокаторы H₂-рецепторов гистамина (Robinson M.G. et al., 1989; Ehsanullah R.S. B. et al., 1988). Однако они оказались малоэффективными для профилактики развития желудочного кровотечения в сравнении с эзомепразолом (9 осложнений против 1), а также в его терапии и в настоящее время практически не используются (Wolfe M.M. et al., 1999; Ng F., Tunggal P., Chu W. et al., 2012).

Препаратами выбора при лечении НПВП-гастропатии являются ингибиторы протонной помпы (ИПП) (Sostres C., Gargallo C.J. et al., 2010). Причем в настоящее время предпочтение отдается ИПП последних поколений (пантопразол, рабепразол и эзомепразол). Данные средства не только эффективно снижают рН желудочного содержимого, но и играют роль в борьбе со свободными радикалами (Lapenna D. et al., 1994; Biswas K. et al., 2003). ИПП эффективны в плане ингибирования кислоты и профилактики пептических язв при совместном приеме с НПВП. ИПП обычно назначают длительными курсами, так как они в большинстве исследований не демонстрируют каких-либо значимых, по сравнению с плацебо, побочных эффектов и нежелательных явлений, (Bell N.J., Hunt R.N., 1992; Laine L., 2004). Тем не менее широко обсуждается на фоне длительного применения в постоянном режи-

ме ИПП риск развития кишечных инфекций, внебольничной пневмонии, постменопаузального остеопороза (Janarthanan S. et al., 2012; Leonard J. et al., 2007; Giuliano C. et al., 2012). Наиболее часто назначаемым ИПП вместе с НПВП является первый синтезируемый препарат этой группы — омепразол, эффективно блокирующий H^+, K^+ -АТФазу париетальной клетки желудочных окислительных желез, таким образом, значительно снижая секрецию желудочной кислоты (Hawkey J. et al., 1998). За омепразолом последовали другие ИПП, такие как лансопразол, пантопразол, рабепразол и эзомепразол (Welage L.S., Berardi R.R., 2000). Сегодня на фармацевтическом рынке представлено много эффективных ИПП, как оригинальных средств, так и их генерических аналогов. Особое предпочтение следует отдавать таким быстродействующим ИПП, как лансопразол, рабепразол и эзомепразол (Baldi F., Malferteiner P., 2003), а также обладающим минимумом межлекарственных взаимодействий (пантопразол) (Holtmann G. et al., 2011).

Исследованиями на большом клиническом материале установлено, что применение ИПП при НПВП-гастропатиях, в частности пантопразола, обеспечивает коррекцию клинических проявлений гастропатии в широком диапазоне независимо от факторов риска развития НПВП, таких как пол, возраст, употребление алкоголя, курение или колонизация *H. pylori*, а также без связи с генотипом GNB3 rs5443 (C825T) у пациентов с широким спектром диспептических симптомов, от изжоги до диареи (Holtmann G. et al., 2011).

Эзомепразол, S-изомер омепразола, продемонстрировал большую способность к длительному поддержанию pH содержимого желудка на высоком уровне по сравнению с другими ИПП. Это показано большинством контролируемых исследований (Yeomans N.D. et al., 2003). Так, эффективность эзомепразола у больных НПВП-гастропатией, на фоне длительного приема НПВП и проявляющейся клинически такими симптомами, как боли, явления дискомфорта в эпигастрии и изжога, показана в исследованиях NASA2 (Nexium Anti-Inflammatory Symptom Amelioration) и SPACE2 (Symptom Prevention by Acid Control with Esomeprazole). На основе анализа клинического плацебо-контролируемого исследования эффективности эзомепразола в течение 6 мес у 604 пациентов, длительно принимающих, по показаниям, НПВП, первоначальные симптомы сохранились лишь в 26% ($p=0,001$) случаев (суточная доза 40 мг), тогда как в группе плацебо — у 39% больных (Hawkey C.J., Talley N.J., Scheiman J.M. et al., 2007).

Значительное уменьшение нежелательных явлений со стороны ЖКТ наблюдалось у пациентов, которым был прописан эзомепразол вместе с НПВП или селективными ингибиторами ЦОГ-2 (Wilder-Smith C.H. et al., 2003; Kahrilas P.J. et al., 2000). В настоящее время на фармацевтическом рынке существуют комбинированные лекарственные средства, содержащие НПВП и ИПП (омепразол или эзомепразол) (Gigante A., Tagarro I., 2012). К данной группе препаратов относится представленный на нашем фармацевтическом рынке перспективный НПВП с фиксированной комбинацией напроксена и эзомепразола — вимово (Roberts D., Miner P., 2011). Сравнительные исследования эффективности вимово, на большом клиническом материале (854 пациента)

по сравнению с незащищенным напроксеном, обнаруживают значительное преимущество (в 4–6 раз) в профилактике развития гастропатий (язв желудка) комбинированного препарата. А в случае с дополнительным приемом низких доз ацетилсалициловой кислоты (аспирина^а) — в 9 раз. При этом количество отмен вимово из-за побочных эффектов было меньше «чистого» напроксена в 2,5–3,8 раза (Goldstein J., Hochberg M., Fort J. et al., 2010).

Сравнение вимово с блокаторами ЦОГ-2 (целекоксиб) (два исследования по 619 и 610 больных остеоартрозом коленных суставов) не обнаружило достоверной разницы в клиническом эффекте в отношении основного заболевания и переносимости лечения (Hochberg M. et al., 2011), а угроза сердечно-сосудистых осложнений со стороны ингибитора ЦОГ-2 теоретически была большей.

После исчезновения эндоскопических симптомов поражения желудка и ДПК назначается поддерживающая терапия ИПП в половинной дозе на 6 мес. Результаты анализа подобных курсов профилактической терапии показали в целом большую эффективность ИПП.

Двойная антикоагулянтная терапия тиенопиридинами (клопидогрел и ацетилсалициловая кислота), назначаемая для профилактики развития тромбоза в период после коронарного шунтирования (Bhatt D.L., Topol E.J., 2004; Bhatt D.L. et al., 2006), может осложниться развитием геморрагической НПВП-гастропатии (Vallurupalli N.G., Goldhaber S.Z., 2006). Единственными эффективными средствами для уменьшения риска кровотечения из ЖКТ у таких пациентов были признаны ИПП (Gilard M., Arnaud V. et al., 2006). В частности, последнего поколения — эзомепразол.

Мероприятия по остановке и профилактике кровотечения на фоне приема НПВП сводятся к специфическим мероприятиям по остановке желудочного кровотечения, поддерживающей, профилактической терапии (Маев И.В., Самсонов А.А. и др., 2004). Следует помнить, что если проведение экстренной эндоскопии невозможно по каким-либо причинам, то можно попытаться остановить кровотечение терапевтическими методами: промывание желудка ледяной водой и введение антисекреторных средств (оптимальным для процессов свертывания крови является быстрое повышение и поддержание рН в пределах 7–8), кроме того, антисекреторные средства обладают способностью уменьшать кровоток в слизистой оболочке. Обычно вначале назначается внутривенное болюсное введение ИПП [омепразол, эзомепразол (нексиум^а)] в инъекционной форме, затем в течение 72 ч инфузия продолжается капельно. После чего в течение 8 нед ИПП вводится обычно *per os*.

Одновременно с блокаторами кислотной продукции целесообразно назначение цитопротективных средств: сукральфата (вентера^а), лучше в виде эмульсии по 2,0 г через каждые 4 ч, препаратов висмута [висмута трикалия дицитрат (де-нол^а)].

Для полноценной терапии больного с кровотечением из верхних отделов ЖКТ недостаточно остановить кровотечение и стабилизировать состояние, необходима рациональная (эрадикационная) терапия основного заболевания, вызвавшего кровопотерю (см. ниже).

Клопидогрел является пролекарством, которое трансформируется *in vivo* в активный метаболит ферментативной системой цитохрома P450 (Pereillo J. M. et al., 2002). Одновременно и некоторые ИПП, особенно омепразол и лансопразол, главным образом метаболизируются также через указанный цитохром P450, точнее через его изоформу 2C19 (CYP2C19). Предполагается, что они могут конкурировать с клопидогрелом, приводя к нарушению функции тромбоцитов (Gilard M., Arnaud B. et al., 2006; Juurlink D. N. et al., 2009; Bhurke S. M. et al., 2012). Имеются сообщения, что одновременный прием клопидогрела с ИПП значительно повышает риск нежелательных сердечно-сосудистых явлений (Gilard M. et al., 2008; Ho P. M. et al., 2009). Одновременно другие исследования не выявили повышенного риска нежелательных явлений при использовании ИПП в сочетании с клопидогрелом (Bhatt D. L. et al., 2010; O'Donoghue M. L. et al., 2009).

Таким образом, хотя регулярное использование ИПП не показано для пациентов в целом, его дополнительно назначают пациентам с потенциальным риском кровотечения из ЖКТ (Abraham N. S. et al., 2010; Depta J. P., Bhatt D. L., 2010).

В целом же ИПП являются препаратами выбора как для профилактики развития НПВП-гастропатий, так и для их лечения (Маев И. В., Вьючнова В. С. и др., 2003; 2006; Маев И. В., Лебедева Е. Г., 2011).

Селективные ингибиторы ЦОГ-2, как видно из их названия, являются группой препаратов, которые селективно ингибируют данный вид ЦОГ таким образом, что сохраняются и противовоспалительные свойства НПВП, и оказывается гастропротективное действие (Каратеев А. Е. и др., 2009; Wu K. K., 1996; Masferrer J. L. et al., 1996; Chan C. C., Rodger I. W., 1997). К наиболее эффективным в плане предупреждения осложнений со стороны ЖКТ и относительно безопасным со стороны сердечно-сосудистой системы препаратам данной группы, по сравнению с ингибиторами ЦОГ-1 и ЦОГ-2, относятся целекоксиб и эторикоксиб (Каратеев А. Е., Успенский Ю. П. и др., 2012; Bombardier C. et al., 2000; Silverstein F. E. et al., 2000; Moore R. et al., 2005; Singh G. et al., 2006; Ramey D., Watson D., Yu C. et al., 2005; Brooks P., Kubler P., 2006; Schwartz J., Dallob A., Larson P. et al., 2008). Многочисленные сравнительные исследования безопасности применения ингибиторов ЦОГ-2, по отношению к ЖКТ, с неселективными НПВП, как в комбинации с ИПП, так и без, показывают явные преимущества коксибов — в 3–4 раза, даже перед комбинацией НПВП с ИПП (Goldstein J. et al., 2005; Chan F. et al., 2010).

При этом следует иметь в виду, что данные большого клинического исследования MEDAL не обнаружили преимущества перспективного коксиба — эторикоксиба перед диклофенаком не только по главному на сегодняшний день критерию для коксибов — развитию осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, но и по частоте развития желудочно-кишечных кровотечений, а также энтеропатий (Cannon C. et al., 2006; Laine L. et al., 2007). Так что по сути в настоящее время реально остается один препарат — целекоксиб, который в той или иной степени является средством, отвечающим тем качествам, которые должны отличать группу коксибов (Каратеев А. Е., 2011; 2013).

В целом же ситуация такова, что, несмотря на то что ингибиторы ЦОГ-2 в значительной мере снижают риск поражения ЖКТ, риск сердечно-сосудистых осложнений по причине тромбоза коронарных артерий и развития инфаркта миокарда, связанных с их использованием, сохраняется на высоком уровне (Patrignani P. et al., 2008; Mattia C., Coluzzi F., 2005; Rodríguez L.A. G. et al., 2005; McGeer P. L. et al., 2001; Hennan J.K. et al., 2001; Mukherjee D. et al., 2001; Jeremy J.Y. et al., 1990; Konstam M.A., Weir M.R., 2002).

Долгосрочные исследования влияния применения целекоксиба (CLASS) и рофекоксиба (VIGOR) на состояние ЖКТ и развитие нежелательных сердечно-сосудистых явлений ставят под вопрос безопасность использования данных лекарственных средств (Bombardier C. et al., 2000; Silverstein F.E. et al., 2000, Nguyen A., Chaiton A., 2001; Chan F. et al., 2007). Некоторые из указанных препаратов были даже отозваны из продажи (Sibbald B., 2004). Данные события инициировали оценку безопасности сначала других ингибиторов ЦОГ-2, а затем и традиционных НПВП. К текущему моменту результаты метаанализа S. Trelle и соавт. (2011) продемонстрировали увеличенный риск сердечно-сосудистых осложнений при терапии любыми НПВП, независимо от селективности в отношении к ЦОГ-2. В целом наиболее безопасным оказался напроксен. Эти данные были позже подтверждены Coxib and traditional NSAID Trialists' Collaboration в метаанализе N. Bhala и соавт., 2013.

Эрадикация инфекции H. pylori. Маастрихт IV в отношении инфекции *H. pylori* и НПВП определено, что данные факторы язвообразования являются независимыми в отношении деструктивных процессов в СОЖ и ДПК и ассоциированных с ними геморрагических осложнений (Huang J.Q. et al., 2002). Однако данные факторы могут выступать как синергисты по отношению друг к другу, ввиду чего всем больным, у которых планируется длительный прием НПВП, консенсусом Маастрихт IV (2010) рекомендуется стратегия «test and treat», заключающаяся в неинвазивной диагностике и последующей эрадикации инфекции в случае ее обнаружения. Определено, что диагностика и эрадикация *H. pylori* у пациентов, длительно принимающих НПВП, и у больных с коротким сроком приема нестероидов разные, причем во втором случае эрадикация *H. pylori* имеет очевидные преимущества (Chan F.K. et al., 1997; 2002), а в первом — нет (de Leest H.T. et al., 2007; Lai K.C. et al., 2003; Hawkey C.J. et al., 1998). Результаты метаанализа показали, что эрадикация *H. pylori* менее эффективна для профилактики развития НПВП-ассоциированных язв, чем назначение ИПП (Vergara M. et al., 2005). А самой результативной тактикой в плане профилактики рецидивов кровотечения явилась эрадикация *H. pylori*, использование целекоксиба и ИПП (Chan F. et al., 2007).

В отношении безопасности селективных ингибиторов ЦОГ-2 окончательных данных в настоящее время нет, исследования продолжаются. Точно определено, что требуется эрадикация у пациентов с ЯБ в анамнезе, принимающих даже низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (аспирина*) (Chan F.K. et al., 2001; Lai K.C. et al., 2002), а остаточный риск геморрагических осложнений крайне низок (Chan F. et al., 2011).

Сегодня доказано, что эрадикация *H. pylori* достоверно предотвращает рецидивы кровотечения у пациентов, инфицированных хеликобактером (Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al., 2007; Gisbert J.P. et al., 2003).

а терапию инфекции *H. pylori* у пациентов с язвенным кровотечением лучше всего назначать сразу после возобновления питания больного. Это залог эффективной профилактики рецидива кровотечения (Gene E. et al., 2009).

Современные рекомендации по профилактике осложненного течения НПВП-гастропатии. Раньше традиционно рекомендации по профилактике осложненного течения НПВП-гастропатии основывались на стратификации факторов индивидуального риска ее развития (табл. 9.3). Выделялись три категории риска:

- низкий ЖК-риск — отсутствие всех факторов риска;
- умеренный ЖК-риск — наличие 1 или 2 факторов риска;
- высокий ЖК-риск — наличие 3 и более факторов риска; осложненная ЯБ в анамнезе; сочетанное применение НПВП и антикоагулянтов или глюкокортикоидов.

Таблица 9.3. Факторы риска осложнений гастропатии, ассоциированной с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов

Риск	Уровень риска
Осложненная ЯБ в анамнезе	13,5
Использование нескольких НПВП (в том числе ЦОГ-2 селективных)	9
Высокие дозы НПВП	7
Использование антикоагулянта	6,4
Неосложненная ЯБ в анамнезе	6,1
Возраст более 70 лет	5,6
<i>Helicobacter pylori</i>	3,5
Использование глюкокортикоидов	2,2

В настоящий момент ввиду идентификации увеличенного риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при терапии любыми НПВП в клинической практике рекомендуется учитывать не только риск со стороны ЖКТ, но и со стороны сердечно-сосудистой системы и уже, исходя из сопоставления данных факторов, выбирать профилактическую тактику (табл. 9.4).

Таблица 9.4. Стратификация риска осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы при приеме нестероидных противовоспалительных препаратов

Уровень риска	ЖК-риск		
	низкий	умеренный	высокий
Низкий сердечно-сосудистый	Использование наименее ulcerогенных НПВП в низкой дозе	НПВП+ИПП или мизопростол	ЦОГ-2 ингибитор + ИПП или мизопростол
Высокий сердечно-сосудистый	Напроксен + ИПП или мизопростол	Напроксен + ИПП или мизопростол	Избегать НПВП и ЦОГ-2 ингибиторов; использовать другие методы лечения

При этом к категории высокого сердечно-сосудистого риска относятся все больные, нуждающиеся в профилактическом приеме ацетилсалициловой кислоты (аспирин^а) в низких дозах для первичной и вторичной профилактики развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Рекомендации по профилактике осложненного течения НПВП-гастропатий у пациентов с низким сердечно-сосудистым риском полностью базируются на определении ЖК-риска. Так, у пациентов с низким ЖК-риском целесообразно использование наименее ульцерогенных НПВП в низкой дозе без гастропротекции. Пациенты с умеренным риском должны получать гастропротекцию ИПП, а пациенты с высоким риском помимо гастропротекции вместо традиционных НПВП должны получать ЦОГ-2 селективные ингибиторы. Пациенты, имеющие высокий сердечно-сосудистый риск, а также низкий или умеренный ЖК-риск, должны получать наименее кардиотоксичный НПВП — напроксен в сочетании с гастропротекцией ИПП или мизопростолом, а пациентам с высоким ЖК-риском рекомендуется избегать терапии любым НПВП (Rang H.P. et al., 2007).

9.1.2. Гастропатия на фоне приема глюкокортикоидов

При использовании глюкокортикоидов наиболее часто побочные эффекты развиваются при системном применении преднизона, преднизолона, метилпреднизолона, гидрокортизона, дексаметазона, бетаметазона, триамцинолона, гидрокортизона. Несмотря на значительный терапевтический эффект при назначении ГКС, негативное влияние при их приеме развивается у 50% больных, причем у 1/2 из них осложнения носят выраженный характер. До 94% случаев всех побочных эффектов, вызываемых ГКС, приходится на долю преднизолона. Общие нарушения функции пищеварительного тракта ГКС вызывают у 24,4% больных, а ульцерогенное (стероидные язвы) действие препаратов, особенно при их пероральном применении, проявляется в 3,5–7,5% случаев (Грищенко Е. Б., 2011).

Вместе с тем при приеме ГКС гастропатии возникают достоверно реже, чем у пациентов, принимающих НПВП. Причем частота гастропатий при совместном приеме НПВП и ГКС не увеличивается, что свидетельствует о том, что их комбинация риск развития поражения гастродуоденальной слизистой не увеличивает (Каратеев А.Е., Насонова В.А., Муравьев Ю.В., 1999). Характерно, что прием ГКС сопровождается менее выраженными морфологическими проявлениями, чем в ответ на НПВП, даже при применении высоких доз ГКС. Вместе с тем ГКС (преднизолон) оказывают стимулирующее влияние на секрецию СК, вызывая стойкую гиперацидность, приводящую со временем к атрофическим и дистрофическим изменениям СОЖ и ДПК. Что же касается эрозивно-язвенного характера поражения гастродуоденальной зоны, развивающегося в ответ на применение ГКС, то следует отметить, что ДПК поражается только в 25% случаев, а желудок — у 97% пациентов. Чаше выявляется эрозивный гастродуоденит (73%), причем эрозии обнаруживаются чаще единичные. Множественные эрозии и язвы слизистой регистрируются у 20% обследованных. Изолированное язвенное поражение очень редко, менее 1%.

Наличие в анамнезе ЯБ приводит к более частому поражению слизистой желудка и ДПК, особенно у курящих мужчин, а способ введения лекарственных препаратов (в том числе в свечах) на частоту и характер проявлений

гастро- и дуоденитов, вызванной приемом как НПВП, так и ГКС, не влияет (Каратеев А.Е., Насонова В.А., Муравьев Ю.В., 1999).

В целом повреждающее действие ГКС на слизистую гастродуоденальной зоны меньше, чем НПВП, и объясняется тем, что ГКС, в отличие от НПВП, не действуют непосредственно на систему ЦОГ, а подавляют образование предшественников эйкозаноидов за счет блокирования системы фосфолипаз. ГКС не влияют и на ферментные системы эпителиоцитов, а также подавляют синтез лейкотриенов. Кроме того, глюкокортикоидное поражение слизистой оболочки тонкой кишки ассоциировано с лимфоидной тканью, нарушением структуры и функции защитного клеточного защитного барьера, в частности М-клеток (Bowen D.L. et al., 1988; Roy M.J., Walsh T.J., 1992).

При обследовании больного с ЯБ и проведении терапии фактор возможного медикаментозного поражения гастродуоденальной зоны, в том числе нестероидными препаратами, как наиболее часто применяемыми разными категориями людей, всегда должен учитываться.

Из других лекарственных препаратов вызывать образование язвенного дефекта слизистой оболочки может также и резерпин.

Диагностика и лечение — подобные таковым при НПВП-гастропатии с более расширенным назначением, как адьювантных средств к базисной терапии ИПП, местно-активных гастропротективных препаратов [сукральфат, препараты коллоидного висмута, антациды, смектит диоктаэдрический (смекта*)]. Вместе с тем следует иметь в виду, что монотерапия последними неэффективна в плане развития возможных осложнений, в первую очередь кровотечений.

ЛИТЕРАТУРА

Григорьев П.Я., Яковенко Э.П., Повреждения желудка и ДПК при лечении нестероидными противовоспалительными препаратами // *Клин. мед.* — 1997. — № 3. — С. 69–71.

Грищенко Е.Б. Место симптоматических гастропатий в клинике нервных болезней // *Consilium Medicum. Неврология.* — 2011. — № 1.

Ивашкин В.Т. Патогенез гастропатии, обусловленной приемом нестероидных противовоспалительных препаратов // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* — 1994. — № 1. — С. 11–4.

Ивашкин В.Т. и др. Рекомендации по профилактике и лечению поражений слизистой оболочки желудка, обусловленных приемом НПВС (НПВС-гастропатии). Рекомендации 5-й Российской гастроэнтерол. нед. — М., 1999.

Ивашкин В.Т., Шептулин А.А. Эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки, обусловленные нестероидными противовоспалительными препаратами // *Врач.* — 2001. — № 3. — с. 22–23.

Каратеев А.Е., Бочкова А.Г., Румянцева О.А., и др. Применение капсульной эндоскопии для оценки влияния мелоксикама и диклофенака на слизистую оболочку тонкой кишки у больных с анкилозирующим спондилитом: первый опыт // *Науч.-практ. ревматол.* — 2011. — № 4. — С. 31–35.

Каратеев А.Е. Целекоксиб, эторикоксиб, мелоксикам и нимесулид: сравнение достоинств и недостатков // *Соврем. ревматол.* — 2011. — № 2. — С. 9–19.

Каратеев А.Е. Что лучше для профилактики НПВП-гастропатии: коксибы или комбинация «традиционных» НПВП и гастропротектора? // *РМЖ.* — 2013. — № 13. — С. 673–680.

Каратеев А.Е., Насонова В.А., Муравьев Ю.В. Оценка влияния глюкокортикоидных и нестероидных противовоспалительных препаратов на развитие эрозивно-язвенного поражения желудочно-кишечного тракта у больных с ревматическими заболеваниями // *Тер. арх.* — 1999. — № 2. — С. 26–30.

Каратеев А.Е., Успенский Ю.П., Пахомова И.Г., Насонов Е.Л. Краткий курс истории НПВП // *Науч.-практ. ревматол.* — 2012. — № 3. — С. 101–117.

Каратеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б., и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. — М.: ИМА-пресс, 2009. 167 с.

Маев И.В., Лебедева Е.Г. Возможности ингибиторов протонной помпы в терапии гастропатии, индуцированной приемом нестероидных противовоспалительных препаратов, у лиц пожилого возраста // *Гастроэнтерология.* — 2011. — № 1. Прил. *Consilium Medicum.* — С. 16–21.

Маев И.В., Вьючнова Е.С., Стасева И.В. Сравнительная оценка различных схем терапии НПВП-гастропатии // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* — 2003. — № 3. — С. 73–78.

Маев И.В., Самсонов А.А., Вьючнова Е.С. Желудочно-кишечные кровотечения: современные методы лечения // *Фарматека.* — 2004. — № 5. — С. 1–6.

Маев И.В., Вьючнова Е.С., Лебедева Е.Г. Место ингибиторов протонной помпы в терапии гастропатий, индуцированных приемом нестероидных противовоспалительных препаратов // *Клин. перспект. в гастроэнтерол., гепатол.* — 2006. — № 6. — С. 16–23.

Маев И.В. Нарушения микроциркуляции слизистой оболочки желудка у больных с хроническим эрозивным гастритом на фоне геликобактерной инфекции // *Педиатрия.* — 2002. — № 2. — Прил. — С. 137–140.

Маев И.В. Хронические эрозии желудка: механизмы этиопатогенеза и новые подходы к лечению // *Клин. перспект. в гастроэнтерол., гепатол.* — 2002. — № 2. — С. 15–20.

Маев И.В. Эрозивные поражения слизистой оболочки желудка и ДПК. (Этиология, патогенез, клиника и лечение) // *Клин. мед.* — 1997. — Т. 75. № 6. — С. 57–61.

Маев И.В. Эрозивный гастрит: отдельная нозологическая форма или универсальная реакция слизистой оболочки на повреждение? // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* — 2005. — Т. 15, № 6. — С. 53–60.

Маев И.В., Гуленченко Ю.С., Старостенко А.В., Дичева Д.Т. Симптоматические гастродуоденальные язвы // *Материалы научно-практической конференции «Заболевания поджелудочной железы — проблема терапевтов, хирургов, реаниматологов».* — 2011. — С. 44–47.

Насонов Е.Л. Нарушения иммунитета при аутоиммунных заболеваниях // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* — 1999. — Т. IX, № 4. — Прил. 7. — С. 43–48.

Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты (Перспективы применения в медицине). — М.: Анко, 2000. — 142 с.

Насонов Е.Л., Каратеев А.Е. Поражения желудка, связанные с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (часть I) // *Клин. мед.* — 2000. — № 3 — С. 4–9.

Никушкина И.Н. Состояние портально-печеночного кровотока при хронических диффузных заболеваниях печени (межорганные и гемодинамические взаимоотношения): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук, 14.00.05 — внутренние болезни. — М.: МГМСУ, 2007.

Свинцицкий А.С. НПВП гастродуоденопатии у больных остеоартрозом: особенности диагностики, профилактики и лечения // *Науч.-практ. ревматол.* — 2002. — № 3. — С. 26–31.

Шептулин А.А., Ненаркотические анальгетики и нестероидные противовоспалительные средства и эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки желудка. // *Клин. мед.* — 1999. — № 2. — С. 12–16.

Abraham N.S., Hlatky M.A., Antman E.M. et al. ACCF/ACG/AHA 2010 expert consensus document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use // *Am. J. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 105, N 12. — P. 533–2549.

Acevedo E., Castaneda O., Ugaz M. et al. Tolerability profiles of rofecoxib (Vioxx) and Arthrotec. A comparison of six weeks treatment in patients with osteoarthritis // *Scand. J. Rheumatol.* — 2001. Vol. 30. — P. 19–24.

Andrews F.J., Malcontenti-Wilson C., O'Brien P.E. Effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on LFA-1 and ICAM-1 expression in gastric mucosa // *Am. J. Physiol.* — 1994. — Vol. 266, N 4. (Pt 1). — P. G657–664.

Armstrong C.P., Blower A.L. Death from undiagnosed peptic ulcer complications: a continuing challenge // *Br. J. Surg.* — 1988. — Vol. 28. — P. 527–532.]

Baldi F., Malfertheiner P. Lansoprazole fast disintegrating tablet: a new formulation for an established proton pump inhibitor // *Digestion.* — 2003. — Vol. 67, N 1-2. — P. 1–5.

Baron J.A., Sandler R.S., Bresalier R.S. et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib: final analysis of the APPROVe trial // *Lancet.* — 2008. — Vol. 372, N 9651. — P. 1756–1764.

Bell N.J., Hunt R.H. Progress with proton pump inhibition // *Yale J. Biol. Med.* — 1992. — Vol. 65, N 6. — P. 649–657.

Bhala N., Emberson J., Merhi A., et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomized trials // *Lancet.* — 2013. — Vol. 382, N 9894. — P. 769–779.

Bhatt D.L., Cryer B.L., Contant C.F. et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease // *N. Engl. J. Med.* — 2010. — Vol. 363, N 20. — P. 1909–1917.

Bhatt D.L., Fox K.A., Hacke W. et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — Vol. 354, N 16. — P. 1706–1717.

Bhatt D.L., Scheiman J., Abraham N.S. et al. ACCF/ACG/AHA, 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use // *Am. J. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 103, N 11. — P. 2890–2907.

Bhatt D.L., Topol E.J. Clopidogrel added to aspirin versus aspirin alone in secondary prevention and high-risk primary prevention: rationale and design of the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA) trial // *Am. Heart J.* — 2004. — Vol. 148, N 2. — P. 263–268.

Bhurke S.M., Martin B.C., Li C. et al. Effect of the clopidogrel-proton pump inhibitor drug interaction on adverse cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome // *Pharmacotherapy*. — 2012. — Vol. 32, N 9. — P. 809–818.

Biswas K., Bandyopadhyay U., Chattopadhyay I. et al. A novel antioxidant and antiapoptotic role of omeprazole to block gastric ulcer through scavenging of hydroxyl radical // *J. Biol. Chem.* — 2003. — Vol. 278, N 13. — P. 10993–11001

Bjarnason I., Hayllar J., Macpherson A.J. et al. Side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the small and large intestine in humans // *Gastroenterology*. — 1993. — Vol. 104. — P. 1832.

Bombardier C., Laine L., Reicin A. et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — Vol. 343, N 21. — P. 1520–1528.

Bowen D.L., Fauci A.S: Adrenal corticosteroids // *Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates* / Eds J.I. Gallin, M. Goldstein, R. Sonydermen. — New York: Raven Press, 1988. — P. 877.

Brooks P. Use and benefits of nonsteroidal anti-inflammatory drugs // *Am. J. Med.* — 1998. — Vol. 104, N 3A. — P. 96–136.

Brooks P., Kubler P. Etoricoxib for arthritis and pain management // *Ther. Clin. Risk Manag.* — 2006. Vol. 2, N 1. — P. 45–57.

Cannon C., Curtis S., FitzGerald G. et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Longterm (MEDAL) programme: a randomised comparison // *Lancet*. — 2006. — Vol. 368, N 9549. — P. 1771–1781.

Chan C.C., Rodger I.W. Selective cyclooxygenase-2 inhibitors as potential therapeutic agents for inflammatory diseases // *Adv. Exp. Med. Biol.* — 1997. — Vol. 407. — P. 157–161.

Chan F., Ching J., Suen B. et al. *H. pylori* eradication on the long-term incidence of recurrent ulcer bleeding in high-risk aspirin users: a 10-year prospective cohort study (abstr) // *Gastroenterology*. — 2011. — Vol. 140. — P. S173e4.

Chan F., Lanas A., Scheiman J. et al. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial // *Lancet*. — 2010. — Vol. 376. — P. 173–179.

Chan F., Wong V., Suen B. et al. Combination of a cyclo-oxygenase-2 inhibitor and a protonpump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: a double-blind, randomised trial // *Lancet*. — 2007. — Vol. 369. — P. 1621–1626.

Chan F.K., Chung S.C., Suen B.Y. et al. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with *Helicobacter pylori* infection who are taking low-dose aspirin or naproxen // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — Vol. 344. — P. 967e73.

Chan F.K., Sung J.J., Chung S.C. et al. Randomised trial of eradication of *Helicobacter pylori* before non-steroidal anti-inflammatory drug therapy to prevent peptic ulcers // *Lancet*. — 1997. — Vol. 350. — P. 975e9.

Chan F.K., To K.F., Wu J.C. et al. Eradication of *Helicobacter pylori* and risk of peptic ulcers in patients starting long-term treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs: a randomised trial // *Lancet*. — 2002. — Vol. 359. — P. 9e13.

Chapleau C.E., White R.P., Robertson J.T. Cerebral vasodilation and prostacyclin. The effects of aspirin and meclofenamate in vitro // *J. Neurosurg.* — 1980. — Vol. 53, N 2. — P. 188–192.

Davenport H.W. Salicylate damage to the gastric mucosal barrier // *N. Engl. J. Med.* — 1967. — Vol. 276, N 23. — P. 1307–1312.

Davies N.M., Saleh J.Y., Skjodt N.M. Detection and prevention of NSAID- induced enteropathy // J.PharmSci. — 2000. — Vol. 3, N 1. — P. 137–135.

de Leest H.T., Steen K.S., Lems W.F. et al. Eradication of *Helicobacter pylori* does not reduce the incidence of gastroduodenal ulcers in patients on long-term NSAID treatment: double-blind, randomized, placebo-controlled trial // *Helicobacter*. — 2007. — Vol. 12. — P. 477e85.

Depta J.P., Bhatt D.L. Omeprazole and clopidogrel: should clinicians be worried? // *Cleve. Clin. J. Med.* — 2010. — Vol. 77, N 2. — P. 113–116.

DeRuiter J. Non-steroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) // *Principles Drug Action*. — 2002. — Vol. 2. — P. 1–25.

Doherty M., Hawkey C., Goulder M. et al. A randomised controlled trial of ibuprofen, paracetamol or a combination tablet of ibuprofen/paracetamol in communityderived people with knee pain // *Ann. Rheum. Dis.* — 2011. — Vol. 70, N 9. — P. 1534–1541.

DuBois R.N, Zhang Z. Par-4, a pro-apoptotic gene, is regulated by NSAIDs in human colon cancer cells // *Gastroenterology*. — 2000. — Vol. 118. — P. 1012–1017.

DuBois R.N., Smalley W.E. Cyclooxygenase, NSAIDs, and colorectal cancer // *J. Gastroenterol.* — 1996. — Vol. 31, N 6. — P. 898–906.

Ehsanullah R.S.B., Page M.C., Tildesley G., Wood J.R. Prevention of gastroduodenal damage induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs: controlled trial of ranitidine // *Br. Med. J.* — 1988. — Vol. 297, N 6655. — P. 1017–1021.

Fiorucci S., Antonelli E., Morelli A. Mechanism of non-steroidal anti-inflammatory drug-gastropathy // *Dig. Liver Dis.* — 2001. — Vol. 33(Suppl. 2). — P. S35.

Fries J., Vita A., Terry R. et al. Aging, health risk, and cumulative disability // *N. Engl. J. Med.* — 1998. — Vol. 338. — P. 1035–1041.

Fries J.F., Williams C.A., Bloch D.A. The relative toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs // *Arthritis Rheum.* — 1991. — Vol. 34. — P. 1353–1360.

García Rodríguez L.A., Tacconelli S., Patrignani P. Role of dose potency in the prediction of risk of myocardial infarction associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the general population // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2008. — Vol. 52, N 20. — P. 1628–1636.

Gene E., Sanchez-Delgado J., Calvet X. et al. What is the best strategy for diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* in the prevention of recurrent peptic ulcer bleeding? A cost-effectiveness analysis // *Value Health*. — 2009. — Vol. 12. — P. 759e62.

Gigante A., Tagarro I. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and gastroprotection with proton pump inhibitors: a focus on ketoprofen/omeprazole // *Clin. Drug Investig.* — 2012. — Vol. 32, N 4. — P. 221–231.

Gilard M., Arnaud B., Cornily J.C. et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin. The Randomized, Double-Blind OCLA (Omeprazole CLOpidogrel Aspirin) Study // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2008. — Vol. 51, N 3. — P. 256–260.

Gilard M., Arnaud B., Le Gal G. et al. Influence of omeprazol on the antiplatelet action of clopidogrel associated to aspirin // *J. Thromb. Haemost.* — 2006. — Vol. 4, N 11. — P. 2508–2509.

Gisbert J.P., Khorrami S., Carballo F. et al. *H. pylori* eradication therapy vs. antisecretory non-eradication therapy (with or without long-term maintenance antisecretory therapy) for the prevention of recurrent bleeding from peptic ulcer // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2003. — Is. 4:CD004062.

Giuliano C., Wilhelm S., Kale-Pradhan P. Are proton pump inhibitors associated with the development of community-acquired pneumonia? A meta-analysis // *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* — 2012. — Vol. 5, N 3. — P. 337–344.

Goldstein J., Eisen G., Lewis B. et al. Video capsule endoscopy to prospectively assess small bowel injury with celecoxib, naproxen plus omeprazole, and placebo // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2005. — Vol. 3. — P. 133.

Goldstein J., Hochberg M., Fort J. et al. Clinical trial: the incidence of NSAID-associated endoscopic gastric ulcers in patients treated with PN 400 (naproxen plus esomeprazole magnesium) vs. entericcoated naproxen alone // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2010. — Vol. 32, N 3. — P. 401–413.

Goldstein J.L., Larson L.R., Yamashita B.D. Prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastropathy: clinical and economic implications of a single-tablet formulation of diclofenac/misoprostol // *Am. J. Manag. Care.* — 1998. — Vol. 4, N 5. — P. 687–697.

Grace R.F., Lin Y., Edwards S.R., Power I., Mather L.E. Effects of diclofenac in the rat tail ischaemia-reperfusion injury model of acute hyperalgesia // *Pain.* — 2001. — Vol. 89, N 2-3. — P. 117–125.

Graham Y., White R.H., Moreland L.W. et al. Duodenal and gastric ulcer prevention with misoprostol in arthritis patients taking NSAIDs. Misoprostol Study Group // *Ann. Intern. Med.* — 1993. — Vol. 119, N 4. — P. 257–262.

Griffiths A.M. Inflammatory bowel disease // *Nutrition.* — 1998. — Vol. 14. — P. 788.

Grosser T., Fries S., FitzGerald G. Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities // *J. Clin. Invest.* — 2006. — Vol. 116. — P. 41.

Hochman J., Shah N. What price pain relief? // *Circulation.* — 2006. — Vol. 113. — P. 2868–2870.

Gudis K., Sakamoto C. The role of cyclooxygenase in gastric mucosal protection // *Dig. Dis. Sci.* — 2005. — Vol. 50, N 1. — P. S16–S23.

Hahn D.W., Carraher R., McGuire J.L. Effects of suprofen and other prostaglandin synthetase inhibitors in a new animal model for myometrial hyperactivity // *Prostaglandins.* — 1982. — Vol. 23, N 1. — P. 1–16.

Hawkey C.J., Talley N.J., Scheiman J.M. et al. Maintenance treatment with esomeprazole following initial relief of non-steroidal anti-inflammatory drug-associated upper gastrointestinal symptoms: the NASA2 and SPACE2 studies // *Arthritis Res. Ther.* — 2007. — Vol. 9. — P. R17.

Hawkey C.J., Tulassay Z., Szczepanski L. et al. Randomised controlled trial of *Helicobacter pylori* eradication in patients on non-steroidal anti-inflammatory drugs: HELP NSAIDs study. Helicobacter Eradication for Lesion Prevention // *Lancet.* — 1998. — Vol. 352. — P. 1016e21.

Hawkey C.J. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy // *Gastroenterology.* — 2000. — Vol. 119, N 2. — P. 521–535.

Hawkey J., Karrasch J.A., Szczepanski L. et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Omeprazole versus Misoprostol for NSAID-induced Ulcer Management (OMNIUM) Study Group // *N. Engl. J. Med.* — 1998. — Vol. 338, N 11. — P. 727–734.

Hennan J.K., Huang J., Barrett T.D. et al. Effects of selective cyclooxygenase-2 inhibition on vascular responses and thrombosis in canine coronary arteries // *Circulation.* — 2001. — Vol. 104, N 7. — P. 820–825.

Hermann M. Cardiovascular risk associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs // *Curr. Rheumatol Rep.* — 2009. — Vol. 11, N 1. — P. 31–35.

Ho P.M., Maddox T.M., Wang L. et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome // *JAMA.* — 2009. — Vol. 301, N 9. — P. 937–944.

Hochberg M., Fort J., Svensson O. et al. Fixed-dose combination of enteric-coated naproxen and immediate-release esomeprazole has comparable efficacy to celecoxib for knee osteoarthritis: two randomized trials // *Curr. Med. Res. Opin.* — 2011. — Vol. 27, N 6. — P. 1243–1253.

Holtmann G. van Rensburg et al. Control of NSAID-induced GI symptoms with pantoprazole // *Digestion.* — 2011. — Vol. 84. — P. 289–298.

Huang J.Q., Sridhar S., Hunt R.H. Role of *Helicobacter pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis // *Lancet.* — 2002. — Vol. 359. — P. 14e22.

Hudson N., Balsitis M., Everitt S., Hawkey C.J. Enhanced gastric mucosal leukotriene B₄ synthesis in patients taking non-steroidal anti-inflammatory drugs // *Gut.* — 1993. — Vol. 34, N 6. — P. 742–747.

Janarthanan S., Dertan I., Adler D., Ehrinpreis M. Clostridium difficile-associated diarrhea and proton pump inhibitor therapy // *Am. J. Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 107, N 7. — P. 1001–1010.

Jeremy J.Y., Mikhailidis D.P., Barradas M.A., Kirk R.M., Dandona P. The effect of nabumetone and its principal active metabolite on in vitro human gastric mucosal prostanoid synthesis and platelet function // *Br. J. Rheumatol.* — 1990. — Vol. 29, N 2. — P. 116–119.

Juurink D.N., Gomes T., Ko D.T. et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel // *Can. Med. Assoc. J.* — 2009. — Vol. 180, N 7. — P. 713–718.

Kahrilas P.J., Falk G.W., Johnson D.A. et al. Esomeprazole improves healing and symptom resolution as compared with omeprazole in reflux oesophagitis patients: a randomized controlled trial // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2000. — Vol. 14, N 10. — P. 1249–1258.

Koch M. Non-steroidal anti-inflammatory drug gastropathy: clinical results with misoprostol // *Ital. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 1999. — Vol. 31, N 1. — P. S54–S62.

Konstam M.A., Weir M.R. Current perspective on the cardiovascular effects of COX-2 inhibitors // *Cleve. Clin. J. Med.* — 2002. — Vol. 69(Suppl. 1). — P. S147–S152.

Konturek S.J., Konturek P.C., Pawlik T. et al. Duodenal mucosal protection by bicarbonate secretion and its mechanisms // *J. Physiol. Pharmacol.* — 2004. — Vol. 55. — P. 5–17.

Lai K.C., Lam S.K., Chu K.M. et al. Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — Vol. 346. — P. 2033e8.

Lai K.C., Lau C.S., Ip W.Y. et al. Effect of treatment of *Helicobacter pylori* on the prevention of gastroduodenal ulcers in patients receiving long-term NSAIDs: a double-blind, placebo-controlled trial // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2003. — Vol. 17. — P. 799e805.

Laine L. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy // *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.* — 1996. — Vol. 6, N 3. — P. 489–504.

Laine L. Proton pump inhibitor co-therapy with nonsteroidal anti-inflammatory drugs — nice or necessary? // *Rev. Gastroenterol. Dis.* — 2004. — Vol. 4(Suppl. 4). — P. S33–S41.

Laine L. The role of proton pump inhibitors in NSAID-associated gastropathy and upper gastrointestinal symptoms // *Rev. Gastroenterol. Dis.* — 2003. — Vol. 3, N 4. — P. S30–S39.

Laine L., Curtis S.P., Cryer B. et al. Assessment of upper gastrointestinal safety of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Longterm (MEDAL) programme: a randomised comparison // *Lancet.* — 2007. — Vol. 369. — P. 465–473.

Lanas A., Polo-Tomas M., Roncales P. et al. Prescription of and adherence to nonsteroidal antiinflammatory drugs and gastroprotective agents in atrisk gastrointestinal patients // *Am. J. Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 107, N 5. — P. 707–714.

Lanza F.L., Chan F.K., Quigley E.M. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology, Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications // *Am. J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 104, N 3. — P. 728–738.

Lapenna D., De Gioia S., Mezzetti A. et al. H₂-receptor antagonists are scavengers of oxygen radicals // *Eur. J. Clin. Invest.* — 1994. — Vol. 24, N 7. — P. 476–481.

Leonard J., Marshall J., Moayyedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression // *Am. J. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 102, N 9. — P. 2047–2056.

Lichtenberger L.M. The hydrophobic barrier properties of gastrointestinal mucus // *Annu. Rev. Physiol.* — 1995. — Vol. 57. — P. 565–583.

Lichtenberger L.M. Where is the evidence that cyclooxygenase inhibition is the primary cause of nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID)-induced gastrointestinal injury? Topical injury revisited // *Biochem. Pharmacol.* — 2001. — Vol. 61, N 6. — P. 631–637.

Lonigro A.J., Hagemann M.H., Stephenson A.H., Fry C.L. Inhibition of prostaglandin synthesis by indomethacin augments the renal vasodilator response to bradykinin in the anesthetized dog // *Circ. Res.* — 1978. — Vol. 43, N 3. — P. 447–455.

Lovejoy F.H. Jr. Aspirin and acetaminophen: a comparative view of their antipyretic and analgesic activity // *Pediatrics.* — 1978. — Vol. 62, N 5. — Pt 2. — P. 904–909.

Maiden L., Thjodleifsson B., Seigal A. et al. Longterm effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs and cyclooxygenase-2 selective agents on the small bowel: a crosssectional capsule enteroscopy study // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2007. — Vol. 5, N 9. — P. 1040–1045.

Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report // *Gut.* — 2007. — Vol. 56. — P. 772e81.

Malfertheiner P., Labens J. Does *Helicobacter pylori* status affect nonsteroid anti-inflammatory drug-associated gastroduodenal pathology? // *Am. J. Med.* — 1998. — Vol. 104, N 3A. — P. 356–406.

Masferrer J.L., Isakson P.C., Seibert K. Cyclooxygenase-2 inhibitors: a new class of anti-inflammatory agents that spare the gastrointestinal tract // *Gastroenterol. Clin. North Am.* — 1996. — Vol. 25, N 2. — P. 363–372.

Matsuhisa T., Nacamura H., Yoshino S., Yamada N. Evaluation of rebamipide in patients with rheumatoid arthritis under NSAID's and steroid therapy // *Digestion.* — 1998. — Vol. 59(Suppl. 3). — P. 215–216.

Mattia C., Coluzzi F. COX-2 inhibitors: pharmacological data and adverse effects // *Minerva Anesthesiol.* — 2005. — Vol. 71, N 7-8. — P. 461–470.

McCafferty D.M., Granger D.N., Wallace J.L. Indomethacin-induced gastric injury and leukocyte adherence in arthritic versus healthy rats // *Gastroenterology.* — 1995. — Vol. 109, N 4. — P. 1173–1180.

McGeer P.L., McGeer E.G., Yasojima K. Cardiovascular events and COX-2 inhibitors // *JAMA.* — 2001. — Vol. 286, N 22. — P. 2810.

McGettigan P., Henry D. Cardiovascular risk with non-steroidal antiinflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies // *PLoS Med.* — 2011. — Vol. 8, N 9. — P. e1001098.

McKeage K., Blick S., Croxtall J. et al. Esomeprazole: a review of its use in the management of gastric acid-related diseases in adults // *Drugs.* — 2008. — Vol. 68, N 11. — P. 1571–1607.

Micklewright R., Lane S., Linley W. et al. Review article: NSAIDs, gastroprotection and cyclo-oxygenase-II-selective inhibitors // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2003. — Vol. 17, N 3. — P. 321–332.

Miller T.A. Protective effects of prostaglandins against gastric mucosal damage: current knowledge and proposed mechanisms // *Am. J. Physiol.* — 1983. — Vol. 245, N 5. — Pt 1. — P. G601–623.

Mitchell J.A., Akarasereenont P., Thiemermann C. et al. Selectivity of nonsteroidal antiinflammatory drugs as inhibitors of constitutive and inducible cyclooxygenase // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* — 1993. — Vol. 90, N 24. — P. 11693–11697.

Moore R., Derry S., Makinson G., McQuay H. Tolerability and adverse events in clinical trials of celecoxib in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systemic review and meta-analysis on information from company clinical reports // *Arthritis Res. Ther.* — 2005. — Vol. 7. — P. 644–665.

Morimoto A., Murakami N., Watanabe T. Effect of prostaglandin E₂ on thermoresponsive neurones in the preoptic and ventromedial hypothalamic regions of rats // *J. Physiol.* — 1988. — Vol. 405. — P. 713–725.

Mukherjee D., Nissen S.E., Topol E.J. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors // *JAMA.* — 2001. — Vol. 286, N 8. — P. 954–959.

Muller N., Payan E., Lopicque F. et al. Pharmacological aspects of chiral nonsteroidal anti-inflammatory drugs // *Fundam. Clin. Pharmacol.* — 1990. — Vol. 4, N 6. — P. 617–634.

Ng F., Tungal P., Chu W. et al. Esomeprazole compared with famotidine in the prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients with acute coronary syndrome or myocardial infarction // *Am. J. Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 107, N 3. — P. 389–396.

Nguyen A., Chaiton A. Cyclooxygenase (COX-2) selective inhibitors: any better than NSAIDs? // *Can. Fam. Physician.* — 2001. — Vol. 47. — P. 1398–1400.

Nuki G. Pain control and the use of non-steroidal analgesic anti-inflammatory drugs // *Br. Med. Bull.* — 1990. — Vol. 46, N 1. — P. 262–278.

O'Donoghue M.L., Braunwald E., Antman E.M. et al. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials // *Lancet.* — 2009. — Vol. 374, N 9694. — P. 989–997.

Patrignani P., Tacconelli S., Capone M.L. Risk management profile of etoricoxib: an example of personalized medicine. *Therapeutics and Clinical Risk Management.* — 2008. Vol. 4, N 5. — P. 983–997.

Pereillo J.M., Maftouh M., Andrieu A. et al. Structure and stereochemistry of the active metabolite of clopidogrel // *Drug Metab. Dispos.* — 2002. — Vol. 30, N 11. — P. 1288–1295.

Peskar B.M. Role of leukotriene C4 in mucosal damage caused by necrotizing agents and indomethacin in the rat stomach // *Gastroenterology.* — 1991. — Vol. 100, N 3. — P. 619–626.

Quinn C.M., Bjarnason I., Price A.B. Gastritis in patients on non-steroidal anti-inflammatory drugs // *Histopathology.* — 1993. — Vol. 23. — P. 341.

Rang H.P., Dale M.M., Ritter J.M., Flower R.J. Rang and Dale's Pharmacology. — London: Churchill Livingstone, 2007. — 792 p.

Ramey D., Watson D., Yu C. et al. The incidence of upper gastrointestinal adverse events in clinical trials of etoricoxib vs. nonselective NSAIDs: an updated combined analysis // *Curr. Med. Res. Opin.* — 2005. — Vol. 21, N 5. — P. 715–722.

Roberts D., Miner P. Safety aspects and rational use of a naproxen + esomeprazole combination in the treatment of rheumatoid disease // *Drug Healthc Patient Saf.* — 2011. — Vol. 3. — P. 1–8.

Robinson M.G., Griffin J.W., Bowers J. et al. Effect of ranitidine gastroduodenal mucosal damage induced by nonsteroidal antiinflammatory drugs // *Dig. Dis. Sci.* — 1989. — Vol. 34, N 3. — P. 424–428.

Rodríguez L.A.G., Tacconelli S., Patrignani P. Role of dose potency in the prediction of risk of myocardial infarction associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the general population // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2008. — Vol. 52, N 20. — P. 1628–1636.

Roy M.J., Walsh T.J. Histopathologic and immunohistochemical changes in gut-associated lymphoid tissues after treatment of rabbits with dexamethasone // *Lab. Invest.* — 1992. — Vol. 64. — P. 437.

Saccar C. The pharmacology of esomeprazole and its role in gastric acid related diseases // *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* — 2009. — Vol. 5, N 9. — P. 1113–1124.

Santucci L., Fiorucci S., Giansanti M. et al. Pentoxifylline prevents indomethacin induced acute gastric mucosal damage in rats: role of tumour necrosis factor alpha // *Gut.* — 1994. — Vol. 35, N 7. — P. 909–915.

Saverymuttu S.H., Thomas A., Grundy A., Maxwell J.D. Ileal stricturing after long-term indomethacin treatment // *Postgrad. Med. J.* — 1986. — Vol. 62, N 732. — P. 967–968.

Scarpignato C., Pelosini I. Prevention and treatment of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastro-duodenal damage: rationale for the use of antisecretory compounds // *Ital. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 1999. — Vol. 31, N 1. — P. S63–S72.

Schwartz J., Dallob A., Larson P. et al. Comparative inhibitory activity of etoricoxib, celecoxib, and diclofenac on COX-2 versus COX-1 in healthy subjects // *J. Clin. Pharmacol.* — 2008. — Vol. 48, N 6. — P. 745–754.

Scheiman J.M. Balancing risks and benefits of cyclooxygenase-2-selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs // *Gastroenterol. Clin. North Am.* — 2009. — Vol. 38. — P. 305–314.

Sibbald B. Rofecoxib (Vioxx) voluntarily withdrawn from market // *Can. Med. Assoc. J.* — 2004. — Vol. 171, N 9. — P. 1027–1028.

Silverstein F.E., Faich G., Goldstein J.L. et al. Gastrointestinal toxicity with Celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and reumatoid arthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial // *JAMA.* — 2000. — Vol. 284, N 10. — P. 1247–1255.

Silverstein F.E., Graham D.Y., Senior J.R. et al. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal

anti-inflammatory drugs. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Ann. Intern. Med.* — 1995. — Vol. 123, N 4. — P. 241–249.

Singh G., Fort J., Goldstein J. et al. Celecoxib versus naproxen and diclofenac in osteoarthritis patients: SUCCESS-1 study // *Am. J. Med.* — 2006. — Vol. 119. — P. 255–266.

Smalley W.E., DuBois R.N. Colorectal cancer and nonsteroidal anti-inflammatory drugs // *Adv. Pharmacol.* — 1997. — Vol. 39. — P. 1–20.

Smalley W.E., Ray W.A., Daugherty J.R., Griffin M.R. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the incidence of hospitalizations for peptic ulcer disease in elderly persons // *Am. J. Epidemiol.* — 1995. — Vol. 141, N 6. — P. 539–545.

Somasundaram S., Hayllar H., Rafi S. et al. The biochemical basis of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced damage to the gastrointestinal tract: a review and a hypothesis // *Scand. J. Gastroenterol.* — 30. — Vol. 289. — P. 1995.

Somasundaram S., Rafi S., Hayllar J. et al. Mitochondrial damage: a possible mechanism of the 'topical' phase of NSAID induced injury to the rat intestine // *Gut.* — 1997. — Vol. 41, N 3. — P. 344–353.

Sostres C., Gargallo C.J., Arroyo M. T., Lanas A. Adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs, aspirin and coxibs) on upper gastrointestinal tract // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 24. — P. 121–132.

Taha A.S., Dahill S., Nakshabendi I. et al. Duodenal histology, ulceration, and *Helicobacter pylori* in the presence or absence of non-steroidal anti-inflammatory drugs // *Gut.* — 1993. — Vol. 34. — P. 1171.

Tomisato W., Tanaka C.K., Katsu T. et al. Membrane permeabilization by non-steroidal anti-inflammatory drugs // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2004. — Vol. 323, N 2. — P. 1032–1039.

Tomisato W., Tsutsumi S., Rokutan K. et al. NSAIDs induce both necrosis and apoptosis in guinea pig gastric mucosal cells in primary culture // *Am. J. Physiol.* — 2001. — Vol. 281, N 4. — P. G1092–1100.

Trelle S., Reichenbach S., Wandel S. et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis // *BMJ.* — 2011. — Vol. 342. — P. 7086.

Vaananen P.M., Keenan C.M., Grisham M.B., Wallace J.L. Pharmacological investigation of the role of leukotrienes in the pathogenesis of experimental NSAID gastropathy // *Inflammation.* — 1992. — Vol. 16, N 3. — P. 227–240.

Vallurupalli N.G., Goldhaber S.Z. Gastrointestinal complications of dual antiplatelet therapy // *Circulation.* — 2006. — Vol. 113, N 12. — P. e655–e658.

Van Soest E., Valkhoff V., Mazzaglia G. et al. Suboptimal gastroprotective coverage of NSAID use and the risk of upper gastrointestinal bleeding and ulcers: an observational study using three European databases // *Gut.* — 2011. — Jun 2. [Epub ahead of print].

Vane J.R. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs // *Nat. New Biol.* — 1971. — Vol. 43. — P. 232–235.

Vane J.R. The fight against rheumatism: from willow bark to COX-1 sparing drugs // *J. Physiol. Pharmacol.* — 2000. — Vol. 51, N 4. — P. 573–586.

Vane J.R. The mode of action of aspirin and similar compounds // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1976. — Vol. 58, N 6. — P. 691–712.

Vergara M., Catalan M., Gisbert J.P. et al. Meta-analysis: role of *Helicobacter pylori* eradication in the prevention of peptic ulcer in NSAID users // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2005. — Vol. 21. — P. 1411e18.

Wallace J.L. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and gastroenteropathy: the second hundred years // *Gastroenterology*. — 1997. — Vol. 112, N 3. — P. 1000–1016.

Welage L.S., Berardi R.R. Evaluation of omeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole in the treatment of acid-related diseases // *J. Am. Pharm. Assoc.* — 2000. — Vol. 40, N 1. — P. 52–62.

Wilder-Smith C.H., Rohss K., Nilsson-Pieschl C. et al. Esomeprazole 40 mg provides improved intragastric acid control as compared with lansoprazole 30 mg and rabeprazole 20 mg in healthy volunteers // *Digestion*. — 2003. — Vol. 68, N 4. — P. 184–188.

Wit A., Wang S.C. Temperature-sensitive neurons in preoptic-anterior hypothalamic region: actions of pyrogen and acetylsalicylate // *Am. J. Physiol.* — 1968. — Vol. 215, N 5. — P. 1160–1169.

Wolfe M.M., Lichtenstein D.R., Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs // *N. Engl. J. Med.* — 1999. — Vol. 341, N 7. — P. 1888–1899.

Wu K.K. Cyclooxygenase 2 induction: molecular mechanism and pathophysiologic roles // *J. Lab. Clin. Med.* — 1996. — Vol. 128, N 3. — P. 242–245.

Yeomans N.D., Hawkey C.J., Jones R. et al. Esomeprazole provides effective control of NSAID-associated upper GI symptoms in patients continuing to take NSAIDs // *Gastroenterology*. — 2003. — Vol. 124, N 4 (Suppl. 1). — P. A107.

Zidar N., Odar K., Glavac D. et al. Cyclooxygenase in normal human tissues — is COX-1 really a constitutive isoform, and COX-2 an inducible isoform? // *Cell. Mol. Med. B.* — 2009. — Vol. 13, N 9. — P. 3753–3763.

9.2. ГАСТРОПАТИЯ СОСУДИСТОГО ГЕНЕЗА, АССОЦИИРОВАННАЯ С ЯВЛЕНИЯМИ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ, И СОСУДИСТАЯ АНТРАЛЬНАЯ ЖЕЛУДОЧНАЯ ЭКТАЗИЯ

9.2.1. Гастропатия, ассоциированная с явлениями портальной гипертензии

Драматический рост в наши дни тяжелой хронической патологии печени вирусной, алкогольной, метаболической и смешанной природы, сопровождающийся серьезным нарушением функции и структуры органов пищеварения, в первую очередь пищевода, желудка и кишечника, диктует необходимость подробного рассмотрения поражения СО желудка и ДПК гепатогенного происхождения в рамках гепатогенной гастропатии.

Традиционно поражение СОЖ при тяжелой патологии печени носит название *гастропатии* при портальной гипертензии (или портальная гипертензивная гастропатия). Частота развития данной патологии колеблется в широких пределах — от 7 до 98% (Силивончик Н.Н., 2001), чаще в диапазоне от 20 до 80%, в зависимости от вида и выраженности патологии печени (Ripoll C., Garcia-Tsao G., 2011). Безусловно, наиболее часто явления печеночной портальной гастропатии (ППГ) наблюдаются при циррозе печени (Merli M., Nicolini G. et al., 2004; Fontana R.J., Sanyal A.J. et al., 2006).

Изменения в стенке желудка, главным образом в ее слизистой оболочке, а также слизистой оболочке ДПК, при портальной гипертензии идут параллельно поражению пищевода, так как важнейшие пути коллатерального кровотока находятся в области кардиального отдела желудка, где анастомозируют левая, задняя и короткие желудочные вены портальной системы с межреберными, пищеводно-диафрагмальными и малой непарной венами системы полых вен. Это ведет к варикозному расширению вен в подслизистом слое не только нижнего отдела пищевода но и фундального отдела желудка. Вместе с тем в патогенезе данного вида гастропатии может участвовать собственная патология желудочного кровообращения и другие местные факторы (Curvelo L.A., Vrabosa W. et al., 2009).

Кроме того, следует сказать, что при склеротерапии и прочих вмешательствах на варикозных венах пищевода обычно вся нагрузка ложится именно на желудочные коллатерали, и явления гастропатии, выраженность сосудистых проявлений в желудке многократно увеличивается (Sarin S.K., Shahi H.M. et al., 2000).

Патогенез развития гастропатии связан с нарушениями микроциркуляции, идущими параллельно распространению шунтирования крови, минующей печеночную сеть из-за выраженного градиента давления в венозной системе (Kim M.Y., Choi H. et al., 2010; Kumar A., Mishra S.R. et al., 2010). Характерно, что у пациентов с ЦП и явлениями ППГ отмечаются более выраженные системные циркуляционные нарушения, более низкое системное сосудистое сопротивление, включая и легочное сосудистое сопротивление, чем у пациентов с ЦП без ППГ (Kumar A., Mishra S.R. et al., 2010).

Как правило, несмотря на то что ППГ патогенетически не связана с кислотозависимой патологией желудка, кислотно-пептическим фактором (ЯБ) (McCormack T. T., Sims J. et al., 1985), развитие портальной гастропатии приводит к выраженным изменениям слизистой, связанным с резким снижением ее защитных свойств, слизистого барьера, регенераторного потенциала (Kinjo N., Kawanaka H. et al., 2008; Tominaga M., Ohta M. et al., 2009). Есть данные, что при ППГ регистрируется более высокий процент кишечной метаплазии, независимо от наличия ЦП (Ibrisim D., Sevikbas U. et al., 2008).

По-видимому, утяжелять состояние СОЖ может и присоединение фактора бактериального ее поражения (*H. pylori*), а также прием НПВП.

Основным методом диагностики портальной гастропатии является эндоскопический метод исследования. Обычно выделяют несколько степеней тяжести гастропатии, отличающихся по визуально-регистрируемым признакам: множественности поражения, наличию внутрислизистых геморрагий, кровоточивости и другим признакам.

На эндоскопической картине гастропатия имеет вид мозаичного рисунка. Картина слизистой (ее еще иногда описывают как «кожу аллигатора» или «змеиную кожу») представляет собой множественные небольшие полигональные приподнятые участки красной (розовой или вишневой) слизистой, разделенные ретикулярной сетью прожилок белесого или желтоватого цвета с утопленным контуром (Ripoll C., Garcia-Tsao G., 2011). В более тяжелых случаях такая картина дополняется подслизистыми кровоизлияниями и даже

просачиванием крови из слизистой желудка. Поражение желудка при портальной гипертензии выявляется в основном в области его свода, но может охватывать и весь орган, а также наблюдаться в ДПК (дуоденопатия), тонкой и толстой кишке (энтеро-, колопатия) (Ito K., Shiraki K. et al., 2005; Higaki N., Matsui H. et al., 2008).

Гистологические изменения слизистой оболочки характеризуются эктазией капилляров и дилатацией подслизистых вен, подслизистым отеком, нечастыми мононуклеарными инфильтратами. Одновременно происходят и структурные изменения в сосудах слизистой оболочки. В частности, пререстройка вен по типу артериализации.

Портальная гипертензивная гастропатия часто, но далеко не всегда сочетается с видимым варикозным расширением вен пищевода или желудка. Нередко могут наблюдаться красные точки, красные пятна, эрозии, язвы, причем появление пятен является неблагоприятным признаком угрожающего кровотечения. При легкой степени гастропатии риск кровотечения составляет 3,5–31%, а при тяжелой — 38–62%. Что касается частоты встречаемости, то легкая портальная гипертензивная гастропатия выявляется в 49%, а тяжелая в 14% случаев портальной гипертензии. После склеротерапии явления гастропатии обычно усиливаются (D'Amico G. et al., 1990).

Необходимо помнить, что данная патология может развиваться при портальной гипертензии не только цирротической этиологии, а и любого другого генеза (Mori T., Aisa Y. et al., 2008). Вместе с тем если ЦП не сопровождается синдромом портальной гипертензии, то явления ППГ отсутствуют (Parazian A., Braillon A. et al., 1986).

Воспалительно-дистрофические процессы при патологии паренхимы печени могут быть настолько выражены, что могут приводить к развитию вторичных деструктивных процессов (эрозии, язвы) — гепатогенные гастродуоденальные язвы (Никушкина И. Н., 2007; Маев И. В. и др., 2011). Язвенные поражения при ППГ встречаются у 5–19,4% больных ЦП. После портокавального шунтирования частота таких язв повышается до 27% (Маев И. В. и др., 2011). Гепатогенные язвы чаще обнаруживаются в желудке, нередко протекают со стертыми клиническими проявлениями и/или манифестируют кровотечением.

Развивающаяся на фоне диффузных заболеваний печени билиарная патология может провоцировать обострения сопутствующей ЯБ, усугублять ее течение. В целом, по данным разных авторов, частота воспалительно-деструктивных изменений в ДПК на фоне хронической патологии печени (циррозы) колеблется от 2,6 до 23,5% (Никушкина И. Н., 2007).

Есть данные о превалировании при циррозе печени атрофических процессов в гастродуоденальной зоне (Валенкевич Л. Н., Яхонтова О. И., 2001).

Причиной поражения СОЖ и ДПК при хронических заболеваниях печени (циррозы печени, хронические гепатиты различной этиологии) могут являться:

- гемодинамические нарушения, вызывающие изменения трофики тканей гастродуоденальной зоны (общность и взаимосвязь систем артериального и венозного кровоснабжения, гемодинамический застой при портальной гипертензии, множественное раскрытие артериовенозных шунтов, кис-

- лородное голодание тканей, гипоксия чувствительных к недостатку кровоснабжения, в том числе желудочного и кишечного эпителия);
- токсическое влияние ксенобиотиков, в том числе лекарственных препаратов (при снижении дезинтоксикационной функции печени большая нагрузка ложится на эпителий, главным образом ДПК, выполняющий с гепатоцитами аналогичные функции по обезвреживанию ксенобиотиков);
 - токсическое влияние продуктов нарушенного обмена белков, биологически активных, в том числе вазоактивных веществ: кининов, гистамина, гастрина (нарушение микроциркуляции, желудочной секреции), особенно при печеночной недостаточности, желтухах;
 - усиление кислотно-пептического фактора за счет избыточной эндогенной стимуляции желудочных желез указанными выше биологически активными агентами;
 - нарушения механизмов желудочного и кишечного слизиобразования;
 - снижение секреции гидрокарбоната поджелудочной железой;
 - нарушение нейрогуморальной регуляции, в том числе ауторегуляции дуоденальной зоны;
 - непосредственное вирусное поражение клеток эпителия при вирусных гепатитах;
 - бактериальное и паразитарное поражение слизистой ДПК при снижении антибактериальных свойств желчи и избыточном заселении слизистой тонкой кишки, в том числе ее верхних отделов, бактериальной флорой и паразитами;
 - дискинетические расстройства.

Особенно выраженные изменения дуоденальной слизистой по типу резко выраженного эрозивного дуоденита с изъязвлениями описываются у пациентов с холестатическими процессами, желтухой. Так, по данным И.Н. Никушкиной (2007), поражение слизистой желудка и ДПК с образованием эрозий и язв обнаруживалось более чем у 70% пациентов. Выраженный дуоденит выявляется и у пациентов в желтушном периоде острого гепатита. На возможность поражения эпителия ДПК при остром вирусном гепатите указывают данные о повышенной десквамации эпителия ДПК в ответ на применение магния сульфата при дуоденальном зондировании. Такая повышенная десквамация может быть причиной воспаления слизистой ДПК.

Хронический гепатит различной этиологии, и особенно ЦП, также очень часто вызывает сопутствующее поражение слизистой ДПК. Кроме вышеперечисленных факторов, большое значение для поражения не только ДПК, но и всего ЖКТ у больных хроническими гепатитами немалую роль играют сопутствующие алиментарные и алкогольные факторы.

Хронический гастродуоденит при хронических заболеваниях гепатопанкреатобилиарной зоны выявляется с большим постоянством и имеет, по-видимому, смешанный генез.

При развитии портальной гипертензии у больных ЦП еще на доасцитической стадии в желудке и ДПК выявляются воспалительно-дистрофические изменения, характеризующиеся макро- и микроскопическими признаками: отеком слизистой, застойной гиперемией, контактной кровоточивостью

с эндоскопом. Гистологически выявляется лимфоплазмоцитарная инфильтрация и фиброзные изменения стромальных элементов.

По нашим данным, у большинства больных с хроническими гепатитами и циррозом вирусной, алкогольной и смешанной этиологии на доасцитической стадии преобладает гастропатия легкой степени (максимум — 25% у пациентов с хроническим алкогольным гепатитом на фоне HBV-инфекции). Следующим по частоте выявления гастропатии был контингент больных хроническим алкогольным гепатитом, без ассоциации с вирусным поражением печени — 18,1%. Во всех остальных случаях частота выявления гастропатии колебалась в пределах 7–13,5% [соответственно, больные с HBV-инфекцией и микст-инфекцией (B+C)] (Никушкина И. Н., 2007).

Частота выявления гастропатии легкой степени у больных с HCV-инфекцией занимала промежуточное положение (12,9–12,5% случаев, соответственно у больных с HCV-инфекцией без ассоциации с алкоголем и при наличии последней).

Гастропатия тяжелой степени у пациентов с хроническим гепатитом нами не зарегистрирована ни в одном проценте случаев (Никушкина И. Н., 2007).

При циррозе печени у больных с HBV-инфекцией нами отмечено некоторое увеличение частоты регистрации гастропатии, как легкой, так и тяжелой степени у больных с ассоциацией вирусного и алкогольного поражения (45,4% и 27,2%, соответственно частота регистрации гастропатии легкого и тяжелого течения). При алкогольном циррозе печени, как в случае ассоциации с HCV-инфекцией, так и без нее, а также при ЦП, ассоциированном с HCV-инфекцией в «чистом» виде, частота регистрации гастропатии легкой степени колебалась на уровне 34–37%, а частота тяжелой гастропатии имела тенденцию к росту у больных с HCV-ЦП при ассоциации с алкогольным ее поражением. Следует отметить, что эрозивное поражение желудка наиболее часто отмечалось у пациентов с алкогольным ЦП (24,6% пациентов), наблюдаясь при гастропатии тяжелой степени в 100% случаев (Никушкина И. Н., 2007).

Наибольший процент выявления признаков дуоденита (до 57%) отмечен у пациентов с ЦП на фоне HBV-инфекции, особенно в сочетании с алкогольным поражением. Приближалась к данному уровню (50% случаев) и частота регистрации дуоденитов у больных хроническим гепатитом В в сочетании с алкогольным поражением печени. У больных с HCV-инфекцией частота выявления дуоденита была наибольшей (48,6% у пациентов с ЦП на фоне HCV-инфекции, без ассоциации с алкоголем). При гепатите С дуоденит выявлялся в 26% случаев, а при микст-гепатите (B+C) — в 21,6% случаев. Алкогольный гепатит и ЦП на фоне алкоголя сопровождался дуоденитом, соответственно у 31,8 и 41,5% случаев. Эрозивный дуоденит также довольно часто наблюдался у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени. Так, только у больных с хроническим гепатитом С, без ассоциации с алкоголем, частота выявления дуоденита была минимальной — 4,3% случаев, а максимум — 31,8% выявленных эрозий приходился на хронический алкогольный гепатит.

Что же касается характера эрозивного поражения желудка и двенадцатипестной кишки, то в желудке в 100% случаев выявлялись простые эрозии.

а в ДПК простые эрозии значительно преобладали над полными (соответственно 82,9 и 17,1% случаев).

Исследование на инфицированность *H. pylori* показало, что у больных с хроническим гепатитом В, кроме пациентов с ассоциацией вирусного поражения с алкогольной составляющей, при котором обнаружена минимальная инфицированность пилорическим хеликобактером — 8,3%, частота выявления хеликобактериоза была полностью идентична регистрации эрозивного дуоденита. Наибольшая же частота инфицирования *H. pylori* — 55,5 случаев — обнаружена, у больных с ЦП, на фоне HBV-инфекции в ассоциации с алкогольным поражением. На уровне 34–36% случаев хеликобактериоз выявлялся, соответственно, и у больных с алкогольным ЦП на фоне HCV-инфекции, и при собственно алкогольном циррозе печени.

Обращало на себя внимание и частое сочетание частоты выявлений дуоденита, инфицированности *H. pylori* и гиперацидности, особенно заметное у пациентов с заболеваниями печени в ассоциации с алкоголем (Никушкина И.Н., 2007).

Гипоацидность наблюдалась значительно реже и была обнаружена в основном у больных ЦП, с наибольшей частотой при алкогольном ее поражении без ассоциации с вирусной составляющей (36,9% случаев), а также при алкогольном хроническом гепатите в 18,1% случаев.

Нормацидность на уровне 69,6–75,7% случаев зарегистрирована, соответственно у больных хроническим гепатитом С и В, без ассоциации с алкогольной составляющей, и при микст-гепатите (В+С).

В целом при циррозе печени на доасцитической стадии нормацидность регистрировалась реже, чем при хроническом гепатите.

При циррозе печени класса С по Чайлду–Пью, с явлениями портальной гипертензии 3 ст., как правило, наблюдается абсолютная гипоацидность.

О преобладающем гиперсекреторном фоне у больных ЦП, коррелирующем с выраженностью гастропатии и не коррелирующем с выраженностью портальной гипертензии, свидетельствуют также результаты исследований Э.П. Яковенко, П.Я. Григорьевым и соавт. (2003).

Согласуется с нашими данными и большая частота (больше чем у половины пациентов) выявления М.В. Красновой и соавт. (2004) пилорического хеликобактериоза у больных ЦП.

В целом приведенные результаты исследований свидетельствуют о необходимости учитывать в комплексе дифференциально-диагностических мероприятий у больных с эрозивно-язвенным поражением СО желудка и ДПК возможную гепатогенную природу указанной патологии и, безусловно, важность дифференциальной диагностики с антральной желудочной эктазией (АЖЭ).

Говоря о диагностике ППГ, следует сказать, что кроме эндоскопической и гистологической диагностики используются и другие методы, в частности КТ, МРТ, выявляющие утолщение стенки желудка (Ishihara K., Ishida R. et al., 2004), а также УЗИ и доплерография.

Лечение. Гепатогенные гастропатии и, особенно, гепатогенные язвы плохо поддаются консервативному лечению, при проведении которого следует иметь в виду, что некоторые противоязвенные лекарственные препараты (блокаторы H_2 -рецепторов гистамина) обладают гепатотоксичными свойствами. Большие

трудности возникают также в тех случаях, когда при обнаружении гепатогенных язв не представляется возможным отменить глюкокортикоидную терапию из-за высокой активности воспалительных процессов в печени.

Весь комплекс терапии ППГ в первую очередь должен быть направлен на коррекцию синдрома ППГ, поддержание гастропротективного потенциала СОЖ, профилактику и лечение хронической и острой кровопотери. Надо также учитывать и степень варикозного расширения вен пищевода и желудка как критериев частоты, интенсивности и вида терапии при ППГ, а также периодичности контрольных эндоскопических осмотров (Garcia-Tsao G., Bosch J., 2010).

При бессимптомном течении ППГ диагностика данной патологии обычно происходит во время ЭГДС, проведенной по поводу наличия варикозного расширения вен у больных с хронической патологией печени. У пациентов с компенсированной патологией печени без варикозного расширения вен ограничиваются контрольными эндоскопическими исследованиями с частотой раз в 2–3 года. При наличии признаков декомпенсации, умеренного варикоза, без признаков хронического латентного желудочного кровотечения и необходимости вмешательства эндоскопический контроль осуществляется ежегодно (Garcia-Tsao G., Bosch J., 2010).

Конкретные профилактические мероприятия у больных с компенсированным течением ППГ в клинических исследованиях в литературе не освещены. Вместе с тем при наличии признаков портальной гипертензии, особенно на ранних стадиях, при умеренном варикозе, показано применение неселективных β -блокаторов (Никушкина И.Н., 2007; Ripoll C., Garcia-Tsao G., 2011). При наличии варикоза, угрожающего осложнениями, необходим комплекс эндоскопических процедур, но следует иметь в виду, что это в ряде случаев может вызвать ППГ или усилить ее проявления, особенно после склеротерапии (Hou M.C., Lin H.C. et al., 1995; El-Khayat H.R., El Khatib A. et al., 2010). Комбинация неселективных β -блокаторов (пропранолола) и эндоскопического лигирования, сосудов благоприятно влияет на выраженность ППГ (Lo G.H., Lai K.H. et al., 2001).

В своем течении ППГ может осложниться геморрагическими осложнениями. При этом скрытая хроническая кровопотеря может привести к развитию железодефицитной анемии, требующей соответствующей заместительной терапии.

Как уже было сказано выше, существенно снизить портальную гипертензию, а значит и риски кровотечения, может длительное назначение пропранолола (Hosking S.W., 1989; D'Amico G., Garcia-Pagan J.C. et al., 2006; D'Amico G., Garcia-Pagan J.C. et al., 2007; Villanueva C., Aracil C. et al., 2009). Авторы, на примере 12-недельного плацебо-контролируемого исследования эффективности пропранолола в дозе 160 мг/сут показали достоверный рост гемоглобина у пациентов с ППГ-ассоциированной железодефицитной анемией и снижение рисков геморрагий. Достоверность данной взаимосвязи в сравнении с плацебо была подтверждена в отношении больных с острой и хронической ППГ-ассоциированной кровопотерей (Perez-Ayuso R.M., Pique J.M. et al., 1991; de Franchis R., 2005).

Начальной дозой пропранолола считается 20 мг 2 раза в день, однако доза может быть и меньшей (Ripoll C., Garcia-Tsao G., 2011). В дальнейшем доза увеличивается до 160 мг/сут, под контролем частоты сердечных сокращений (50–55 уд. в минуту). Ограничивать дозу может появление побочных эффектов (слабость, тошнота и т.д.).

Кроме пропранолола, положительным эффектом на выраженность синдрома портальной гипертензии обладают такие препараты, как лозартан (Никушкина И.Н., 2007; Wagatsuma Y., Naritaka Y. et al., 2006), талидомид[®] (Karajeh M.A., Hurlstone D.P. et al., 2006), глюкокортикоиды (Cremers M.I., Oliveira A.P. et al., 2002). Вместе с тем их эффект слабее пропранолола.

В случаях когда применение консервативных методов не дает должного эффекта в коррекции синдрома портальной гипертензии и хронического геморрагического синдрома, необходимо проведение портосистемного шунтирования (Orloff M.J., Orloff M.S. et al., 1995; Soin A.S., Acharya S.K. et al., 1998; Henderson J.M., Boyer T.D. et al., 2009), а при непрекращающихся эпизодах кровоточивости при ППГ эффект до 80% случаев дает применение аргонно-плазменной коагуляции (Herrera S., Bordas J.M. et al., 2008).

Причиной острого кровотечения при ППГ является кровотечение из расширенных вен пищевода и желудка (Garcia-Tsao G., Bosch J., 2010). Данное острое состояние требует экстренных мер, включающих гемотрансфузии и эндохирургические вмешательства с одновременным применением сосудосуживающей терапии — вазопрессин, терлипрессин, SS или их аналоги (Zhou Y., Qiao L. et al., 2002; Bruha R., Marecek Z. et al., 2002; Villanueva C., Planella M. et al., 2005).

Более подробно о ведении больных с желудочно-кишечным кровотечением будет рассказано в гл. 9.3.

Гастропротективная терапия строится традиционно с учетом того, что препаратами выбора являются ИПП с меньшим объемом печеночного метаболизма (пантопразол, рабепразол, эзомепразол) и гастропротективные средства местного действия: смектит диоктаэдрический (смекта[®]), антациды [алгедрат + магния гидроксид (маалокс[®]), алюминия фосфат (фосфалюгель[®]) и др.], сукральфат (вентер[®]) и препаратов висмута [висмута трикалия дицитрат (де-нол[®])].

9.2.2. Антральная желудочная эктазия

Антральная желудочная эктазия (АЖЭ) является основной патологией, требующей дифференциального диагноза с ППГ. В отличие от ППГ, антральная желудочная эктазия встречается гораздо реже, примерно у 2% пациентов, ожидающих пересадки печени (Ward E.M., Raimondo M. et al., 2004), а также у 3% пациентов с HCV и прогрессирующим фиброзом печени (Fontana R.J., Sanyal A.J. et al., 2006). АЖЭ также может быть проявлением аутоиммунных заболеваний соединительной ткани хронической почечной недостаточности и наблюдаться после пересадки костного мозга (Gostout C.J., Viggiano T.R. et al., 1992; Liberski S.M., McGarrity T. J. et al., 1994; Tobin R.W., Hackman R.C. et al., 1996; Yamamoto M., Takahashi H. et al., 2008; Ingraham K.M., O'Brien M.S. et al., 2010).

Считается, что в патогенезе АЖЭ, в частности при тяжелой печеночной патологии, синдром портальной гипертензии играет меньшую роль, чем собственно печеночно-клеточная недостаточность (Ward E.M., Raimondo M. et al., 2004; Spahr L., Villeneuve J.P. et al., 1999; Kamath P.S., Lacerda M. et al., 2000), выраженность воспалительного процесса в печеночной паренхиме, нарушение ее детоксикационной функции, в частности в отношении вазоактивных агентов (гастрин, простагландин E₂) (Quintero E., Pique J.M. et al., 1987; Saperas E., Perez Ayuso R.M. et al., 1990).

Из факторов, не связанных с печеночной патологией, в патогенезе АЖЭ обсуждается роль влияния внутрижелудочного давления за счет моторных нарушений желудка, в частности нарушения эвакуаторной функции антрального отдела (Quintero E., Pique J.M. et al., 1987; Charneau J., Petit R. et al., 1995). Эти предположения подкреплены обнаружением при АЖЭ фибромускулярной гиперплазии в гистологических препаратах (Suit P.F., Petras R.E. et al., 1987).

Говоря о диагностике АЖЭ, следует сказать, что основным методом верификации процесса является эндоскопический. При этом следует иметь в виду излюбленную локализацию — антральный отдел желудка, в отличие от ППГ, чаще поражающей свод органа. Редко может быть поражен весь орган (мультифокальное поражение). Так же как и при ППГ, в желудке обнаруживаются плоские красные пятна на слизистой, но они нередко сливаются вместе в виде полос, сходящихся к привратнику, — «арбузный желудок». В отличие от ППГ, проявления АЖЭ обнаруживаются только в желудке, не выходя за его пределы.

В случае мультифокального поражения желудка при АЖЭ эндоскопически их оттифференцировать практически невозможно и необходимо прибегать к гистологической диагностике. Общим гистологическим признаком для обеих патологических состояний является сосудистая эктазия в СОЖ без явлений существенного воспаления (McCormack T. T., Sims J. et al., 1985). Отличительными признаками при АЖЭ являются регенеративные изменения, утолщенная собственная пластинка слизистой оболочки и наличие фибриновых тромбов, что очень патогномично для АЖЭ (Suit P.F., Petras R.E. et al., 1987; Payen J.L., Cales P. et al., 199). Следует иметь в виду, что выявление последнего, важного для диагностики признака, проводится иммуногистохимически и не выявляется с помощью окраски гематоксилин-эозином (Westerhoff M., Tretiakova M. et al., 2010). Диагностически важно также выявление у больных АЖЭ антител к антитопоизомеразе I и к РНК-полимеразе III типа (RNAP-III) (Ingraham K.M., O'Brien M.S. et al., 2010).

Лечение. Подобно больным ППГ пациенты с АЖЭ часто страдают вторичной железодефицитной анемией из-за хронической кровопотери. Вместе с тем тактика ведения последних имеет некоторые отличия от таковой при ППГ. Так, методом выбора является эндоскопическая аргонно-плазменная термоабляция слизистой оболочки (Herrera S., Bordas J.M. et al., 2008; Fuccio L., Zagari R.M. et al., 2009; Lecleire S., Ben-Soussan E. et al., 2008). При необходимости быстрого и одномоментного коагулирования больших объемов СОЖ применяется метод лазерной коагуляции. Вместе с тем данный метод сопровождается значительно большим числом осложнений, вплоть до перфорации

органа (Mathou N.G., Lovat L.B. et al., 2004; Selinger R.R., McDonald G. B. et al., 2006). Криотерапия и другие эндоскопические методы используются реже и не имеют очевидных преимуществ (Kantsevov S.V., Cruz-Correa M.R. et al., 2006; Cho S., Zanati S. et al., 2008).

Если эндоскопическое лечение неэффективно или невыполнимо по тем или иным причинам, возможно применение альтернативной терапии. В литературе имеются сведения об использовании при АЖЭ прогестерона (Tran A., Villeneuve J.P. et al., 1999), октреотида (Nardone G., Rocco A. et al., 1999), талидомида[®] (Dunne K.A., Hill J., Dillon J.F., 2006), антагонистов серотонина (Cabral J.E., Pontes J.M. et al., 1991), глюкокортикоидов (Bhowmick B.K., 1993; Suzuki T., Hirano M., Oka H., 1996) и прочей иммуносупрессивной терапии, а также пересадке печени у больных циррозом. Вместе с тем данные об их эффективности противоречивы.

Как крайняя мера, при неэффективности прочих вмешательств у больных АЖЭ применяется резекция желудка (Jabbari M., Cherry R. et al., 1984; Belle J.M., Feiler M.J., 2009). Однако следует иметь в виду, что у пациентов с ЦП, особенно в стадии декомпенсации, показатели смертности одни из самых высоких.

ЛИТЕРАТУРА

Валенкевич Л.Н., Яхонтова О.И. Клиническая энтерология. — СПб.: Гиппократ, 2001.

Маев И.В., Гуленченко Ю.С., Старостенко А.В., Дичева Д.Т. Симптоматические гастродуоденальные язвы. Материалы научно-практической конференции «Заболевания поджелудочной железы — проблема терапевтов, хирургов, реаниматологов». — 2011. — С. 44–47.

Никушкина И.Н. Состояние портально-печеночного кровотока при хронических диффузных заболеваниях печени (межорганные и гемодинамические взаимоотношения): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук, 14.00.05 — внутренние болезни / МГМСУ. — М., 2007.

Силивончик Н.Н. Цирроз печени. — Минск: Технопринт, 2001.

Belle J.M., Feiler M.J., Pappas T.N. Laparoscopic surgical treatment for refractory gastric antral vascular ectasia: a case report and review // Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech. — 2009. — Vol. 19. — P. e189–93.

Bhowmick B.K. Watermelon stomach treated with oral corticosteroid // J. R. Soc. Med. — 1993. — Vol. 86. — P. 52.

Bruha R., Marecek Z., Spicak J. et al. Double-blind randomized, comparative multicenter study of the effect of terlipressin in the treatment of acute esophageal variceal and/or hypertensive gastropathy bleeding // Hepatogastroenterology. — 2002. — Vol. 49. — P. 1161–1166.

Cabral J.E., Pontes J.M., Toste M. et al. Watermelon stomach: treatment with a serotonin antagonist // Am. J. Gastroenterol. — 1991. — Vol. 86. — P. 927–928.

Charneau J., Petit R., Cales P. et al. Antral motility in patients with cirrhosis with or without gastric antral vascular ectasia // Gut. — 1995. — Vol. 37. — P. 488–492.

Cho S., Zanati S., Yong E. et al. Endoscopic cryotherapy for the management of gastric antral vascular ectasia // Gastrointest. Endosc. — 2008. — Vol. 68. — P. 895–902.

Cremers M.I., Oliveira A.P., Alves A.L. et al. Portal hypertensive gastropathy: treatment with corticosteroids // *Endoscopy*. — 2002. — Vol. 34. — P. 177.

Curvelo L.A., Brabosa W., Rhor R. et al. Underlying mechanism of portal hypertensive gastropathy in cirrhosis: a hemodynamic and morphological approach // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2009. — Vol. 24. — P. 1541–1546.

D'Amico G., Garcia-Pagan J.C., Luca A. et al. Hepatic vein pressure gradient reduction and prevention of variceal bleeding in cirrhosis: a systematic review // *Gastroenterology*. — 2006. — Vol. 131. — P. 1611–1624.

D'Amico G., Garcia-Pagan J.C., Luca A. et al. Value of the hepatic venous pressure gradient to monitor drug therapy for portal hypertension: a meta-analysis // *Am. J. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 102. — P. 1116–1126.

de Franchis R. Evolving consensus in portal hypertension. Report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension // *J. Hepatol.* — 2005. — Vol. 43. — P. 167–176.

Dunne K.A., Hill J., Dillon J.F. Treatment of chronic transfusion-dependent gastric antral vascular ectasia (watermelon stomach) with thalidomide // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2006. — Vol. 18. — P. 455–456.

El-Khayat H.R., El Khattib A., Nosseir M. et al. Portal hypertensive enteropathy before and after variceal obliteration: an endoscopic, histopathologic and immunohistochemical study // *J. Gastrointest. Liver Dis.* — 2010. — Vol. 19. — P. 175–179.

Fontana R.J., Sanyal A.J., Mehta S. et al. Portal hypertensive gastropathy in chronic hepatitis C patients with bridging fibrosis and compensated cirrhosis: results from the HALT-C trial // *Am. J. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 101. — P. 983–992.

Fuccio L., Zagari R.M., Serrani M. et al. Endoscopic argon plasma coagulation for the treatment of gastric antral vascular ectasia-related bleeding in patients with liver cirrhosis // *Digestion*. — 2009. — Vol. 79. — P. 143–150.

Garcia-Tsao G., Bosch J. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis // *N. Engl. J. Med.* — 2010. — Vol. 362. — P. 823–832.

Gostout C.J., Viggiano T.R., Ahlquist D.A. et al. The clinical and endoscopic spectrum of the watermelon stomach // *J. Clin. Gastroenterol.* — 1992. — Vol. 15. — P. 256–263.

Henderson J.M., Boyer T.D., Kutner M.H. et al. Distal splenorenal shunt versus transjugular intrahepatic portal systematic shunt for variceal bleeding: a randomized trial // *Gastroenterology*. — 2006. — Vol. 130. — P. 1643–1651.

Herrera S., Bordas J.M., Llach J. et al. The beneficial effects of argon plasma coagulation in the management of different types of gastric vascular ectasia lesions in patients admitted for GI hemorrhage // *Gastrointest. Endosc.* — 2008. — Vol. 68. — P. 440–446.

Higaki N., Matsui H., Imaoka H. et al. Characteristic endoscopic features of portal hypertensive enteropathy // *J. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 43. — P. 327–331.

Hosking S.W. Congestive gastropathy in portal hypertension: variations in prevalence // *Hepatology*. — 1989. — Vol. 10. — P. 257–258.

Hou M.C., Lin H.C., Chen C.H. et al. Changes in portal hypertensive gastropathy after endoscopic variceal sclerotherapy or ligation: an endoscopic observation // *Gastrointest. Endosc.* — 1995. — Vol. 42. — P. 139–44.

Ibrisim D., Cevikbas U., Akyuz F. et al. Intestinal metaplasia in portal hypertensive gastropathy: a frequent pathology // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2008. — Vol. 20. — P. 874–880.

Ingraham K.M., O'Brien M.S., Shenin M. et al. Gastric antral vascular ectasia in systemic sclerosis: demographics and disease predictors. *J Rheumatol* 2010;37:603–7.

Ishihara K., Ishida R., Saito T. et al. Computed tomography features of portal hypertensive gastropathy // *J. Comput. Assist. Tomogr.* — 2004. — Vol. 28. — P. 832–835.

Ito K., Shiraki K., Sakai T. et al. Portal hypertensive colopathy in patients with liver cirrhosis // *World J. Gastroenterol.* — 2005. — Vol. 11. — P. 3127–3130.

Jabbari M., Cherry R., Lough J.O. et al. Gastric antral vascular ectasia: the watermelon stomach // *Gastroenterology.* — 1984. — Vol. 87. — P. 1165–1170.

Kamath P.S., Lacerda M., Ahlquist D.A. et al. Gastric mucosal responses to intrahepatic portosystemic shunting in patients with cirrhosis // *Gastroenterology.* — 2000. — Vol. 118. — P. 905–911.

Kantsevov S.V., Cruz-Correa M.R., Vaughn C.A. et al. Endoscopic cryotherapy for the treatment of bleeding mucosal vascular lesions of the GI tract: a pilot study // *Gastrointest. Endosc.* — 2003. — Vol. 57. — P. 403–406.

Karajeh M.A., Hurlstone D.P., Stephenson T.J. et al. Refractory bleeding from portal hypertensive gastropathy: a further novel role for thalidomide therapy? // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2006. — Vol. 18. — P. 545–548.

Kim M.Y., Choi H., Baik S.K. et al. Portal hypertensive gastropathy: correlation with portal hypertension and prognosis in cirrhosis // *Dig. Dis. Sci.* — 2010. — Vol. 55, N 12. — P. 3561–3567.

Kinjo N., Kawanaka H., Akahoshi T. et al. Significance of ERK nitration in portal hypertensive gastropathy and its therapeutic implications // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2008. — Vol. 295. — P. G1016–1024.

Kumar A., Mishra S.R., Sharma P. et al. Clinical, laboratory, and hemodynamic parameters in portal hypertensive gastropathy: a study of 254 cirrhotics // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 44. — P. 294–300.

Lecleire S., Ben-Soussan E., Antonietti M. et al. Bleeding gastric vascular ectasia treated by argon plasma coagulation: a comparison between patients with and without cirrhosis // *Gastrointest. Endosc.* — 2008. — Vol. 67. — P. 219–225.

Liberski S.M., McGarrity T.J., Hartle R.J. et al. The watermelon stomach: long-term outcome in patients treated with Nd:YAG laser therapy // *Gastrointest. Endosc.* — 1994. — Vol. 40. — P. 584–587.

Lo G.H., Lai K.H., Cheng J.S. et al. The effects of endoscopic variceal ligation and propranolol on portal hypertensive gastropathy: a prospective, controlled trial // *Gastrointest. Endosc.* — 2001. — Vol. 53. — P. 579–584.

Mathou N.G., Lovat L.B., Thorpe S.M. et al. Nd:YAG laser induces long-term remission in transfusion-dependent patients with watermelon stomach // *Lasers Med. Sci.* — 2004. — Vol. 18. — P. 213–218.

McCormack T.T., Sims J., Eyre-Brook I. et al. Gastric lesions in portal hypertension: inflammatory gastritis or congestive gastropathy? // *Gut.* — 1985. — Vol. 26. — P. 1226–1232.

Merli M., Nicolini G., Angeloni S. et al. The natural history of portal hypertensive gastropathy in patients with liver cirrhosis and mild portal hypertension // *Am. J. Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 99. — P. 1959–1965.

Mori T., Aisa Y., Yajima T. et al. Esophageal varices and portal hypertensive gastropathy associated with hepatic veno-occlusive disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation // *Int. J. Hematol.* — 2008. — Vol. 87. — P. 231–232.

Nardone G., Rocco A., Balzano T. et al. The efficacy of octreotide therapy in chronic bleeding due to vascular abnormalities of the gastrointestinal tract // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 1999. — Vol. 13. — P. 1429–1436.

Orloff M.J., Orloff M.S., Orloff S.L. et al. Treatment of bleeding from portal hypertensive gastropathy by portacaval shunt // *Hepatology.* — 1995. — Vol. 21. — P. 1011–1017.

Papazian A., Braillon A., Dupas J.L. et al. Portal hypertensive gastric mucosa: an endoscopic study // *Gut.* — 1986. — Vol. 27. — P. 1199–1203.

Payen J.L., Cales P., Voigt J.J. et al. Severe portal hypertensive gastropathy and antral vascular ectasia are distinct entities in patients with cirrhosis // *Gastroenterology.* — 1995. — Vol. 108. — P. 138–144.

Perez-Ayuso R.M., Pique J.M., Bosch J. et al. Propranolol in prevention of recurrent bleeding from severe portal hypertensive gastropathy in cirrhosis // *Lancet.* — 1991. — Vol. 337. — P. 1431–1434.

Quintero E., Pique J.M., Bombi J.A. et al. Gastric mucosal vascular ectasias causing bleeding in cirrhosis. A distinct entity associated with hypergastrinemia and low serum levels of pepsinogen I // *Gastroenterology.* — 1987. — Vol. 93. — P. 1054–1061.

Ripoll C., Garcia-Tsao G. The management of portal hypertensive gastropathy and gastric antral vascular ectasia // *Dig. Liver Dis.* — 2011. — Vol. 43. — P. 345–351.

Saperas E., Perez Ayuso R.M., Poca E. et al. Increased gastric PGE₂ biosynthesis in cirrhotic patients with gastric vascular ectasia // *Am. J. Gastroenterol.* — 1990. — Vol. 85. — P. 138–144.

Sarin S.K., Shahi H.M., Jain M. et al. The natural history of portal hypertensive gastropathy: influence of variceal eradication // *Am. J. Gastroenterol.* — 2000. — Vol. 95. — P. 2888–2893.

Selinger R.R., McDonald G.B., Hockenbery D.M. et al. Efficacy of neodymium:YAG laser therapy for gastric antral vascular ectasia (GAVE) following hematopoietic cell transplant // *Bone Marrow Transpl.* — 2006. — Vol. 37. — P. 191–197.

Soin A.S., Acharya S.K., Mathur M. et al. Portal hypertensive gastropathy in noncirrhotic patients. The effect of lienorenal shunts // *J. Clin. Gastroenterol.* — 1998. — Vol. 26. — P. 64–67 [discussion 68].

Spahr L., Villeneuve J.P., Dufresne M.P. et al. Gastric antral vascular ectasia in cirrhotic patients: absence of relation with portal hypertension // *Gut.* — 1999. — Vol. 44. — P. 739–742.

Suit P.F., Petras R.E., Bauer T.W. et al. Gastric antral vascular ectasia. A histologic and morphometric study of «the watermelon stomach» // *Am. J. Surg. Pathol.* — 1987. — Vol. 11. — P. 750–757.

Suzuki T., Hirano M., Oka H. Long-term corticosteroid therapy for gastric antral vascular ectasia // *Am. J. Gastroenterol.* — 1996. — Vol. 91. — P. 1873–1874.

Tobin R.W., Hackman R.C., Kimmey M.B. et al. Bleeding from gastric antral vascular ectasia in marrow transplant patients // *Gastrointest. Endosc.* — 1996. — Vol. 44. — P. 223–229.

Tominaga M., Ohta M., Kai S. et al. Increased heat-shock protein 90 expression contributes to impaired adaptive cytoprotection in the gastric mucosa of portal hypertensive rats // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2009. — Vol. 24. — P. 1136–1141.

Tran A., Villeneuve J.P., Bilodeau M. et al. Treatment of chronic bleeding from gastric antral vascular ectasia (GAVE) with estrogen–progesterone in cirrhotic patients: an open pilot study // *Am. J. Gastroenterol.* — 1999. — Vol. 94. — P. 2909–2911.

Villanueva C., Aracil C., Colomo A. et al. Acute hemodynamic response to betablockers and prediction of long-term outcome in primary prophylaxis of variceal bleeding // *Gastroenterology*. — 2009. — Vol. 137. — P. 119–128.

Villanueva C., Planella M., Aracil C. et al. Hemodynamic effects of terlipressin and high somatostatin dose during acute variceal bleeding in nonresponders to the usual somatostatin dose // *Am. J. Gastroenterol.* — 2005. — Vol. 100. — P. 624–630.

Wagatsuma Y., Naritaka Y., Shimakawa T. et al. Clinical usefulness of the angiotensin II receptor antagonist losartan in patients with portal hypertensive gastropathy // *Hepatogastroenterology*. — 2006. — Vol. 53. — P. 171–174.

Ward E.M., Raimondo M., Rosser B.G. et al. Prevalence and natural history of gastric antral vascular ectasia in patients undergoing orthotopic liver transplantation // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 38. — P. 898–900.

Westerhoff M., Tretiakova M., Hovan L. et al. CD61, CD31, and CD34 improve diagnostic accuracy in gastric antral vascular ectasia and portal hypertensive gastropathy: an immunohistochemical and digital morphometric study // *Am. J. Surg. Pathol.* — 2010. — Vol. 34. — P. 494–501.

Yamamoto M., Takahashi H., Akaike J. et al. Gastric antral vascular ectasia (GAVE) associated with systemic sclerosis // *Scand. J. Rheumatol.* — 2008. — Vol. 37. — P. 315–316.

Zhou Y., Qiao L., Wu J. et al. Comparison of the efficacy of octreotide, vasopressin, and omeprazole in the control of acute bleeding in patients with portal hypertensive gastropathy: a controlled study // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2002. — Vol. 17. — P. 973–979.

9.3. ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОЕ КРОВОТЕЧЕНИЕ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ¹

В клинической практике особое место занимают неотложные состояния, среди которых достаточно распространенными являются кровотечения различного генеза. От адекватной и своевременной оценки клинической ситуации зачастую зависит судьба больного и благополучный клинический исход. Безусловно, это имеет прямое отношение и к желудочно-кишечным кровотечениям (ЖКК) из верхних отделов ЖКТ, которые далеко не всегда манифестируют картиной геморрагического шока. Способность своевременно диагностировать ЖКК, знание и учет факторов риска, позволяющих прогнозировать кровотечение и его рецидив, вооружают врача необходимыми знаниями для минимизации летальности, обусловленной этим грозным осложнением. Информированность врача о возможностях современной фармакотерапии в профилактике и лечении ЖКК, особенно рецидивов после эндоскопического и/или консервативного гемостаза, делают его мнение конкурентным в диалоге с хирургами, эндоскопистами и реаниматологами стационаров. Яркий международный опыт четкого следования алгоритму действий и преемственности медицинской помощи при ЖКК, совместная работа врачей различных специальностей на разных этапах оказания специализированной медицинской помощи демонстрируют существенно лучший прогноз и выживаемость у больных с этим грозным синдромом (Chiu P.W., Sung J.J., 2010).

¹ Глава написана совместно с канд. мед. наук, доцентом Ю.А. Кучерявым.

Желудочно-кишечные кровотечения — одна из главных причин экстренной госпитализации в экономически развитых странах мира. Так, в США по причине ЖКК в стационары госпитализируются около 300 000 человек в год, при этом общая сумма затрат на лечение составляет порядка 2,5 млрд долларов (Viviane A., Alan B.N., 2008). Смертность от ЖКК в настоящее время продолжает оставаться высокой — в пределах 6,3–7% в Западной Европе и США (Church N.I., Palmer K.R., 2003; Chiu P.W., Sung J.J., 2010; Kohn A., Ancona C. et al., 2010). Однако крупные исследования в этих регионах демонстрируют тенденцию к снижению смертности от неварикозных ЖКК (Chiu P.W., Sung J.J., 2010). Тем не менее до сих пор в отдельных исследованиях частота летальных исходов при остром кровотечении из пептической язвы достигает 12,3%, в то время как 5-летняя смертность превышает 46% (Imhof M., Epstein S. et al., 2007).

Главные задачи, которые стоят перед врачами в лечении пациентов с ЖКК, — это снижение смертности и, безусловно, уменьшение потребности в хирургическом лечении за счет реализации профилактических мер и своевременной диагностики ЖКК. Врачи общей практики и гастроэнтерологи обязаны принимать максимум мер по предотвращению ЖКК путем профилактики и правильного лечения тех заболеваний, которые могут вызвать это грозное осложнение. Что не менее важно, врач любой специальности обязан знать все клинические признаки ЖКК, своевременно диагностировать осложнение и обеспечить безотлагательную госпитализацию больного.

Внедрение профилактических мероприятий в первую очередь относится к ЯБ, распространенность и заболеваемость которой среди всего населения Российской Федерации составляет 1 711 509 и 160 512 соответственно (на 100 000 населения — 1198,9 и 112,4) (<http://www.minzdravsoc.ru/docs/mzsr/letters/60>). Тенденция к уменьшению распространенности ЯБ, ассоциированной с *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), в развитых странах, обусловленная широким внедрением и реализацией принципов ЭТ, подтверждает возможности врачей общей практики снизить частоту неварикозных ЖКК, обусловленных пептическими язвами. Отсутствие более яркой динамики снижения частоты ЖКК в экономически развитых странах обусловлено параллельным ростом потребления нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Действительно, более 30 млн человек ежедневно принимают НПВП, из них только 17 млн в США; в Великобритании выдается более 18 млн рецептов в год на неселективные НПВП (Singh G., Triadafilopoulos G., 1999; British Society of Gastroenterology Endoscopy Committee., 2002; Sostres C., Gargallo C.J. et al., 2010). Профилактическая эрадикация *H. pylori* и/или последующий длительный параллельный прием ингибиторов протонной помпы (ИПП) у лиц с предполагаемым длительным приемом ацетилсалициловой кислоты (аспирина*) или НПВП способны существенно снизить риск развития язв и кровотечений из них (Gupta M., Eisen G.M., 2009; Venerito M., Malfertheiner P., 2010). Знание и практическое применение данных факторов, а также учет факторов риска язвообразования и кровотечения (пожилой возраст, сочетанное использование НПВП и стероидов, курение и др.), применение селективных НПВП

вооружают врача необходимым арсеналом профилактических методик для снижения частоты ЖКК.

Различают кровотечения из верхних и нижних отделов ЖКТ. В первом случае источник кровотечения располагается выше связки Трейтца, на практике — из пищевода, желудка и ДПК. Кровотечения из нижних отделов ЖКТ происходят из тонкой и толстой кишки. По наличию симптомов выделяют клинически манифестные, в том числе фульминантные, и скрытые ЖКК. Также различают варикозные и неварикозные кровотечения, отличающиеся не только источником и патофизиологией (что понятно из самого названия), но и подходами к профилактике и лечению.

Клиническая картина ЖКК из верхних отделов ЖКТ зависит от скорости и объема кровопотери и может проявляться (Маев И. В., Кучерявый Ю. А., Оганесян Т. С., 2011):

- симптомами хронической железодефицитной анемии при повторных эпизодах с минимальной кровопотерей; такое кровотечение, как правило, рецидивное, иногда может не сопровождаться меленой;
- меленой (дегтеобразный черный стул) при кровотечениях умеренной интенсивности, которая появляется спустя несколько часов (как правило, от 3 и не более 24 ч) от момента кровотечения;
- кровавой диареей (крайне редко при массивном кровотечении из верхних отделов), сочетается с картиной геморрагического шока, наиболее часто встречается при болезнях Дьелафуа и Рендю—Ослера;
- рвотой с примесью свежей крови, сгустками крови или «кофейной гущей» (характер рвотных масс зависит от скорости кровопотери, экспозиции крови в желудке);
- клиническими маркерами гиповолемии при гемодинамически значимом кровотечении (общая слабость, головокружение, гипотензия, тахикардия, бледность кожных покровов, гипотермия), вплоть до клинической картины геморрагического шока.

Таким образом, фиксирование жалоб и физикальное обследование позволяют врачу общей практики диагностировать ЖКК. В этом, безусловно, помогает и сбор анамнеза, не только уточняющий источник кровотечения, но и позволяющий предполагать прогноз уже при первичном осмотре больного (табл. 9.5).

На сегодняшний день основным методом диагностики кровотечений из верхнего отдела ЖКТ является визуализация места кровотечения при эндоскопической гастродуоденоскопии (ЭГДС). Как правило, для оценки интенсивности кровотечения и определения прогноза используют известную классификацию по Forrest.

К причинам развития ЖКК из верхних отделов ЖКТ у взрослых относят следующие (Маев И. В., Кучерявый Ю. А., Оганесян Т. С., 2011).

- Язвенная болезнь ДПК (30–37%).
- Язвенная болезнь желудка (19–24%).
- Варикозно расширенные вены пищевода (6–10%).
- Гастрит или дуоденит с острыми эрозиями (5–10%).
- Эзофагит (с эрозиями и/или язвами пищевода) (5–10%).

Таблица 9.5. Анамнез и результаты клинического обследования, связанные с определенными источниками желудочно-кишечного кровотечения (Маев И. В. и др., 2011)

Причины ЖКК	Анамнестические и клинические признаки
Язвенная болезнь, острые язвы	Использование НПВП, ацетилсалициловой кислоты (аспирина*), антикоагулянтов, глюкокортикоидов. Курение. Злоупотребление алкоголем. Сепсис. Стрессовые воздействия*. Тяжелая соматическая патология**
Кровотечения из расширенных вен пищевода	Злоупотребление алкоголем; желтуха; симптомы портальной гипертензии, включая асцит, пальмарную эритему, «голову медузы», гепатоспленомегалию, носовые и геморроидальные кровотечения, печеночную энцефалопатию
Синдром Мелори–Вейса	При сильных позывах к рвоте или во время самой рвоты, внутричерепная гипертензия, злоупотребление алкоголем
Онкологические заболевания	Интоксикация, кахексия и т.д.

* Стрессовые воздействия: ожоги (язвы Курлинга) и обморожения, шок различной этиологии, тяжелые ранения, политравма, тяжелое течение послеоперационного периода, острая легочная недостаточность.

** Тяжелая соматическая патология: декомпенсированная недостаточность кровообращения, хроническая почечная недостаточность, уремия, гепатогенные язвы, в том числе после портокавального шунтирования и при печеночной недостаточности, заболевания крови (анемии, лейкозы), хронические неспецифические заболевания легких, сахарный диабет (гиперацидотическая кома, ulcerогенное действие инсулина), СЗЭ, гиперпаратиреоз.

- Синдром Мелори–Вейса (3–7%).
- Онкологические заболевания (рак пищевода, желудка, реже лимфома, рак большого дуоденального сосочка и рак головки поджелудочной железы) (1–4%).
- Сосудистая патология желудка.
 - Болезнь Дъелафуа (менее 1%).
 - Антральная желудочная эктазия (0,5–2%) (при эндоскопическом обследовании выявляются продольные полосы на слизистой оболочке желудка, которые часто сравнивают с арбузной коркой или кожей змеи).
 - Ангиодисплазии желудка или кишечника, как правило, на фоне сопутствующей патологии, такой как аортальный стеноз, хроническая почечная недостаточность, цирроз, болезнь Виллебранда.
 - Геморрагический ангиоматоз Рандю–Ослера–Вебера (менее 1%).

Лечение. Эффективное лечение неварикозных ЖКК с минимизацией риска рецидива возможно только при сочетании современных методов эндоскопического гемостаза с консервативными мероприятиями, направленными на коррекцию гиповолемии, потенцирование общего и местного гемостаза. Хирургические методы остановки кровотечения до сих пор остаются актуальными в случае недостаточной эффективности предшествующего эндоскопического и консервативного лечения. Ранняя остановка кровотечения существенно улучшает прогноз, поэтому все мероприятия должны начинаться безотлагательно. Учет множества факторов, включая причину и источник кровотечения, тяжесть состояния больного, потенциальные риски рецидива кровотечения, позволяет прогнозировать исход.

Безусловно, высокодостоверно определить прогноз у конкретного пациента весьма сложно, поскольку на сегодняшний день нет абсолютной доказательной базы, достаточного количества исследований с хорошим дизайном, посвященных данному вопросу. Однако мы считаем необходимым отметить некоторые

следующие факторы, способные повлиять на исход кровотечения, которые непременно должны учитываться при оказании медицинской помощи.

- *Возраст больного*, так как смертность от ЖКК увеличивается с возрастом. Относительный риск летального исхода в возрасте старше 60 лет достаточно высок и колеблется в пределах 1,8–3 (по сравнению с пациентами в возрасте 45–59 лет); в возрастной группе старше 75 лет показатель еще выше — 4,5–12 (по сравнению с пациентами в возрасте менее 75 лет) [Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) — Шотландская межколлегияльная организация по разработке клинических рекомендаций, 2008].
- Наличие *сопутствующих заболеваний*, так как наличие даже одного сопутствующего заболевания увеличивает смертность приблизительно в 2 раза, в частности при заболеваниях сердца и циррозе печени. Значительно ухудшается прогноз и при онкологических заболеваниях (относительный риск достигает 3,8).

Кроме того, очевидно, что своевременно оказанная квалифицированная медицинская помощь будет улучшать прогноз.

За прошедшие годы были достигнуты большие успехи в консервативном лечении ЖКК, накоплено достаточно данных по успешному лечению этого грозного синдрома, в первую очередь за счет применения ИПП у пациентов с кровотечениями язвенной этиологии. В настоящее время общеизвестно, что использование высоких доз ИПП после эндоскопического гемостаза уменьшает риск повторных ЖКК и улучшает клиническое течение у пациентов с ЯБ (Lau J.Y., Sung J.J. et al., 2000). Адьювантное использование высоких доз ИПП при эндоскопической остановке кровотечений было одобрено и рекомендовано несколькими консенсусами (Palmer K., 2002; Barkun A.N., Sabbah S. et al., 2004; Barkun A.N., Bardou M., Kuipers E.J. et al., 2010) и подтверждено рядом метаанализов, в которых было показано достоверное снижение риска рецидива кровотечения и смертности от ЖКК при использовании ИПП (Green F.W. Jr., Kaplan M.M. et al., 1978; Bardou M., Toubouti Y. et al., 2005; Leontiadis G.I., Sharma V.K., Howden C.W., 2007).

Действительно, для остановки кровотечения из верхних отделов ЖКТ важным условием является уровень внутрижелудочного рН ≥ 6 , так как только при таком уровне происходит агрегация тромбоцитов и уменьшается риск рецидива кровотечения (Green F.W. Jr., Kaplan M.M. et al., 1978). Кроме того, желательны не только достижение этого уровня рН, но и поддержание его на постоянном уровне в течение длительного периода времени, что может быть обеспечено только при непрерывном введении ИПП (внутривенном, дозированно через инфузомат).

Что касается клинической практики, то введение ИПП часто начинают до начала эндоскопического лечения у больных с ЖКК из верхних отделов ЖКТ (Enns R., Andrews C.N. et al., 2004). Это имеет определенный смысл, так как болюсное внутривенное введение ИПП возможно уже врачом общей практики или врачом бригады скорой медицинской помощи при первичном осмотре больного с клиническими маркерами ЖКК. За время транспортировки больного в стационар, подготовки больного к эндоскопическому гемостазу, за время самого вмешательства действие ИПП достигнет желаемого — рН

в желудке начнет повышаться, как, впрочем, и вероятность местного гемостаза (Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С., 2011). Учитывая международные рекомендации, такой подход имеет высокий уровень рекомендации (уровень рекомендации 1b, доказательности — А), при условии, что введение ИПП не способствует задержке выполнения эндоскопии (Barkun A.N., Bardou M., Kuipers E.J. et al., 2010). Столь высокий уровень рекомендации основан на данных метаанализа, демонстрирующего значительное снижение пропорции пациентов с высоким риском кровотечения (ОР=0.67, 95%ДИ=0,54–0,84) и необходимость в эндоскопическом лечении (ОР=0.68, 95%ДИ=0,50–0,93) при введении ИПП до эндоскопии (по сравнению с пациентами, получающими плацебо или H_2 -блокаторы гистаминовых рецепторов) (Dorward S., Sreedharan A. et al., 2006). В исследовании, опубликованном спустя 2 года после цитируемого выше метаанализа, было доказано, что назначение ИПП до эндоскопии характеризуется снижением затрат на лечение (анализ стоимость-эффективность) и высоким профилем безопасности, особенно у пациентов с высоким риском кровотечения (Al-Sabah S., Barkun A.N. et al., 2008). Без сомнения, в регионах и учреждениях, не располагающих urgentной эндоскопией и хирургией, такой подход может быть полезен.

Пероральная терапия ИПП, безусловно, тоже эффективна; однако есть ситуации, когда проведение такого лечения невозможно — при устойчивой рвоте, критическом состоянии больного и т.п. Другим, и на самом деле главным, преимуществом парентерального введения ИПП является более мощный и быстрый антисекреторный эффект препарата (как за счет пути введения, так и за счет существенно большей, нежели регламентировано инструкцией к пероральным формам, суточной дозы ИПП). Что не менее важно, продолжительная инфузия ИПП в течение суток и более позволяет поддерживать эффект первичного болюсного введения препарата. На сегодняшний день результаты небольших исследований, демонстрирующих эффект пероральных форм ИПП в профилактике ЖКК после эндоскопического гемостаза, требуют подтверждения (Yen H.H., Yang C.W. et al., 2012).

Значимость парентеральных форм ИПП в лечении больных в критических состояниях подтверждают известные эпидемиологические и фармакоэкономические данные — в США в течение года более 4,2 млн госпитализированных пациентов получают ИПП; при этом затраты на лечение кровотечений достигают 750 млн долл. в год (Barkun A.N., Sabbah S. et al., 2004; Dorward S., Sreedharan A. et al., 2006). Действительно, в исследованиях было показано, что высокие дозы внутривенной терапии ИПП эффективнее (Bardou M., Toubouti Y. et al., 2005) и экономически выгоднее. Первые четыре рандомизированных клинических исследования по оценке эффективности высоких доз ИПП внутривенно после эндоскопического гемостаза при ЖКК из верхних отделов ЖКТ показали не только существенное снижение риска рецидива кровотечения и потребность в хирургическом лечении, но и увеличение выживаемости (Hasselgren G., Lind T. et al., 1997; Lau J.Y., Sung J.J., Lee K.K. et al., 2000).

В целом основные *рекомендации по лечению больных с неварикозными кровотечениями из верхних отделов ЖКТ* заключаются в следующем (Маев И.В. и др., 2011; Barkun A.N. et al., 2010).

- H_2 -блокаторы не могут быть рекомендованы при острых гастродуоденальных кровотечениях. Эта рекомендация основана на многочисленных исследованиях, в которых доказано, что эффективность H_2 -блокаторов в несколько раз меньше, чем у ИПП; клиническая эффективность H_2 -блокаторов в профилактике ЖКК после эндоскопического гемостаза сопоставима с плацебо. В первую очередь их эффект не приводит к достижению необходимого уровня рН в желудке. Поэтому даже при использовании инфузионных форм H_2 -блокаторов не снижается риск хирургического вмешательства по поводу продолжающегося или рецидивного кровотечения, особенно если ЖКК обусловлены ЯБ (Lau J.Y., Sung J.J. et al., 2000; Walt R.P., Cottrell J. et al., 1992; Labenz J., Peitz U. et al., 1997; Levine J., Leontiadis G.I. et al., 2002). Другим критичным отзывом в отношении H_2 -блокаторов является «синдром рикошета» — при прекращении их приема отмечается резкое снижение рН.
- Синтетические аналоги SS (октреотид) не могут быть рекомендованы в качестве базового средства для рутинного использования при острых гастродуоденальных кровотечениях. Как известно, октреотид снижает продукцию СК и пепсина и стимулирует производство слизи. Однако его эффективность была подтверждена только при лечении пациентов с варикозными ЖКК из верхних отделов ЖКТ. Результаты проведенного метаанализа показали, что использование высоких доз внутривенных ИПП после эндоскопического гемостаза более эффективно, чем применение октреотида (Bardou M., Toubouti Y. et al., 2005). Без сомнения, использование октреотида в качестве дополнительного к ИПП средства для профилактики (у больных с высоким риском рецидива) и лечения (у пациентов с нестойким гемостазом и крайне высоким риском оперативного вмешательства) не запрещено, однако эффективность и экономичность такого подхода в контролируемых исследованиях не подтверждена.
- Внутривенное болюсное введение ИПП (80 мг эзомепразола) — единственная действенная мера профилактики рецидива кровотечения после эндоскопического гемостаза. Целесообразна продолженная инфузия из расчета 8 мг в час на протяжении последующих 72 ч (через инфузомат). В дальнейшем рекомендовано поддерживающее лечение из расчета 40 мг в сутки (для эзомепразола).

Сегодня на рынке в России имеются несколько препаратов, имеющих парентеральную форму выпуска: омепразол, пантопразол, и эзомепразол. Различные ИПП имеют различия в биодоступности, времени начала антисекреторного действия и метаболизма; варьирует степень изученности в рандомизированных исследованиях и возможности применения согласно инструкции. В этой связи особый интерес представляет эзомепразол, поскольку это первый чистый оптический изомер среди доступных в настоящее время в России ИПП (S-стереоизомер омепразола); все остальные представители этой группы являются смесью S- и R-изомеров (рацематами). Благодаря использованию более эффективного изомера достигается улучшение фармакокинетического профиля и значительное повышение биодоступности пре-

парата, что обеспечивает лучшее подавление продукции СК париетальными клетками желудка. Действительно, высокую эффективность внутривенного назначения эзомепразола подтвердили многочисленные исследования (Hartmann D., Eickhoff A. et al., 2007; Sung J.J., Barkun A., Kuipers E.J. et al., 2009; Kuipers E.J., Sung J.J., Barkun A. et al., 2011), включая фармакоэкономические, демонстрирующие не только клиническую, но и экономическую выгоду (Keating G.M., 2011; Brown R.E., Nandi J., 2010). На сегодняшний день эзомепразол — единственный ИПП, имеющий доказанное и зарегистрированное показание, отраженное в инструкции к препарату, — «для профилактики рецидива из пептической язвы после эндогемостаза».

В 2005–2007 гг. было проведено крупное исследование PUB (Peptic ulcer bleeding) по изучению роли внутривенного введения эзомепразола с целью профилактики кровотечений (Sung J.J., Barkun A., Kuipers E.J. et al., 2009). По дизайну исследование PUB было рандомизированным, многоцентровым (91 клинический центр в 16 странах, включая Россию), двойным слепым, плацебо-контролируемым в параллельных группах с оценкой роли применения эзомепразола внутривенно на протяжении 72 ч в профилактике повторных кровотечений после успешной первичной эндоскопической остановки кровотечения из пептической язвы (рис. 9.5). В дальнейшем (спустя 72 ч от момента эндоскопической остановки кровотечения) эзомепразол назначался перорально всем пациентам в обеих группах в суточной дозе 40 мг на протяжении 27 дней. Согласно полученным в этом исследовании данным, применение эзомепразола привело к двукратному снижению частоты рецидивных кровотечений (Sung J.J., Barkun A., Kuipers E.J. et al., 2009). Таким образом, рекомендуемым к практическому применению, может служить апробированный в исследовании PUB алгоритм ведения больных, представленный на рис. 9.6. Дополнительным фактором, подтверждающим оправданность подобной тактики, является значимый фармакоэкономический эффект использования

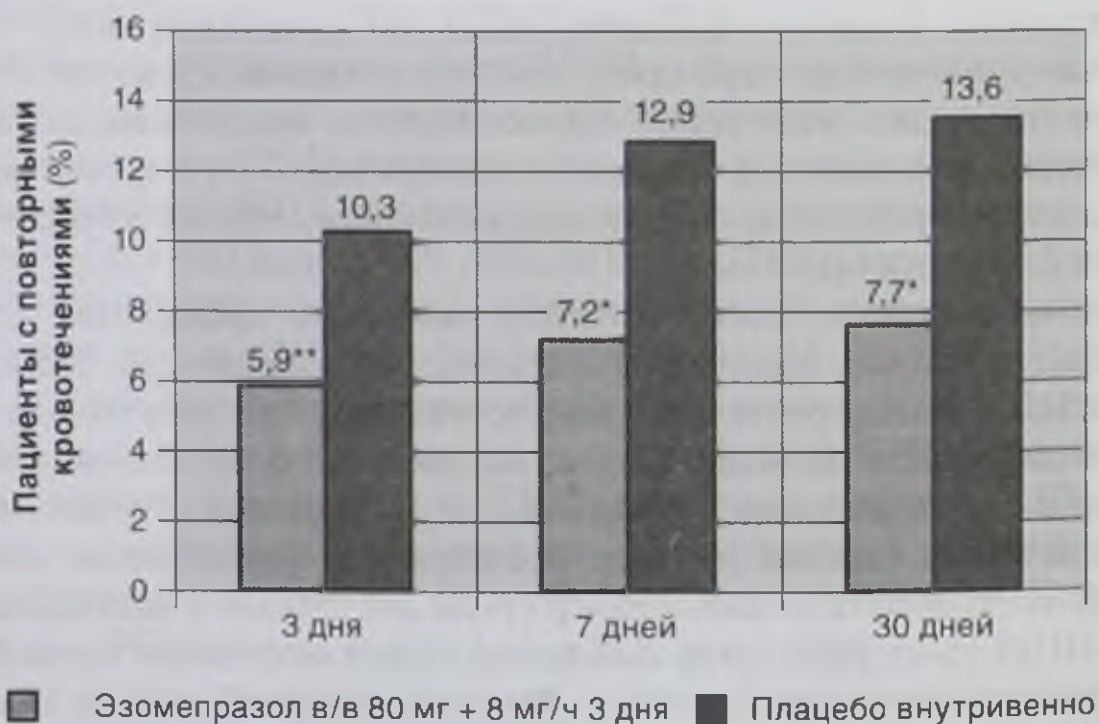


Рис. 9.5. Исследование PUB (Peptic ulcer bleeding). * $p < 0,01$, ** $p = 0,026$

внутривенного введения эзомепразола, доказанный в недавних исследованиях (Keating G.M., 2011; Brown R.E., Nandi J., 2010) и отраженный в последних международных рекомендациях по лечению ЖКК (Barkun A.N., Bardou M., Kuipers E.J. et al., 2010).

Нексиум 80 мг внутривенно болюсно, затем внутривенно капельно 8 мг/ч в течение 72 ч

С момента начала перорального питания профилактический прием нексиум 40 мг в сутки

+

1. Возмещение потерь жидкости (с гемотрансфузиями при необходимости)
2. Срочная эндоскопия, при необходимости — с эндоскопической остановкой кровотечения
3. Оперативное вмешательство, если указанных выше мер недостаточно для остановки кровотечения

Рис. 9.6. Тактика лечения неварикозных желудочно-кишечных кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (Sung J.J., Barkun A., Kuipers E.J. et al., 2009)

Длительность внутривенного введения ИПП может быть пролонгирована в том случае, если больной не способен принимать препарат *per os*, или данный прием по каким-либо причинам противопоказан. В случае отсутствия данных за рецидив кровотечения в течение 72 ч после эндоскопического гемостаза возможно снижение суточной дозы до 40 мг. Введение эзомепразола в эти сроки у тяжелых пациентов возможно и внутривенно, и перорально в растворенном виде по зонду, что позволяет делать современная лекарственная форма перорального препарата (MUPS — multiple unite pellet system).

Профилактика. Пациентам, у которых был эпизод неварикозного ЖКК из верхних отделов ЖКТ, должны быть выполнены следующие мероприятия (Маев И.В. и др., 2011).

- Обследование на инфекцию *H. pylori*; в случае ее выявления должна быть назначена антихеликобактерная терапия, осуществлен контроль эрадикации (уровень доказательности 1a, рекомендации — А) (Barkun A.N., Bardou M., Kuipers E.J. et al., 2010); как мы отмечали выше, по данным многочисленных исследований, выполненных с позиций доказательной медицины, проведение ЭТ способствует значительному снижению риска рецидива пептической язвы и возникновения рецидивных кровотечений.
- В случае отрицательного результата при тестировании на инфекцию *H. pylori* тест необходимо повторить в связи с высоким уровнем ложноотрицательных результатов (25–55%) у больных с ЖКК (Barkun A.N., Bardou M., Kuipers E.J. et al., 2010).
- Лицам, нуждающимся в постоянном применении НПВП, целесообразна замена на селективные препараты или обязательный параллельный прием ИПП (уровень доказательности 1b, рекомендации — А) (Barkun A.N., Bardou M., Kuipers E.J. et al., 2010).
- Лицам, имеющим сочетанные факторы риска кровотечения (курение, совместное использование НПВП со стероидами и/или антикоагулянта-

ми, возраст старше 60 лет) нужна обязательная поддерживающая терапия ИПП.

- Лицам, нуждающимся в долгосрочной терапии ацетилсалициловой кислотой, должны также назначаться ИПП на весь период приема антиагреганта, поскольку терапия другими антикоагулянтами также повышает риск неварикозных ЖКК из верхних отделов ЖКТ.
- При лечении пациентов с язвенным кровотечением в анамнезе, нуждающихся в сердечно-сосудистой профилактике, следует учитывать, что монотерапия клопидогрелом сопровождается более высоким риском повторного кровотечения, чем комбинированная терапия ацетилсалициловой кислотой (АСК) и ИПП (уровень доказательности Ib, рекомендации — AA) (Barkun A.N., Bardou M., Kuipers E.J. et al., 2010).

Так, в недавнем рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании было показано, что у больных, имевших в анамнезе ЖКК на фоне приема ацетилсалициловой кислоты (аспирина[▲]), комбинированное назначение ацетилсалициловой кислоты (аспирина[▲]) в низкой дозе в сочетании с эзомепразолом более чем на порядок снижало частоту рецидивных кровотечений по сравнению с монотерапией клопидогрелом (0,7 против 8,6%; $p < 0,05$) (Chan F.K., Ching J.Y., Hung L.C. et al., 2005). В другом исследовании были получены почти идентичные результаты — ни одного случая ЖКК из верхних отделов ЖКТ на фоне терапии ацетилсалициловой кислотой (аспирином[▲]) в сочетании с эзомепразолом 20 мг в сутки, что было значительно и статистически достоверно реже, чем у лиц, получавших монотерапию клопидогрелом, когда частота ЖКК достигла 13,6% ($p=0,0019$) (Lai K.C., Chu K.M., Hui W.M. et al., 2006).

Таким образом, на сегодняшний день доказано, что ежедневное использование ИПП в сочетании с ацетилсалициловой кислотой (аспирином[▲]) более безопасная альтернатива, чем прием только клопидогрела. Данные этих исследований предполагают необходимость аналогичной тактики у больных, принимающих не только ацетилсалициловую кислоту, но и неселективные НПВП. Тем более что в известных исследованиях показана меньшая частота проявлений гастроинтестинальной токсичности у лиц, принимающих НПВП в сочетании с эзомепразолом (Hawkey C.J., Svedberg L.E., Naesdal J., Byrne S., 2009).

Таким образом, ЖКК являются серьезной проблемой современной медицины. Своевременная диагностика и принятие неотложных мер, включая экстренную госпитализацию и догоспитальное болюсное внутривенное введение ИПП, улучшают прогноз у больных с состоявшимся неварикозным кровотечением из верхних отделов ЖКТ. Роль врача состоит не только в этом. Прогнозирование риска ЖКК и реализация всего комплекса профилактических мероприятий, включая эрадикацию *H. pylori*, постоянный профилактический прием ИПП в сочетании с НПВП, ацетилсалициловой кислотой (аспирином[▲]) и клопидогрелом является залогом минимизации случаев неварикозных ЖКК. Важнейшим элементом, позволяющим строго регламентировать действия врачей разных специальностей, является логика преемственности медицинской помощи от неотложных городских служб до приемных,

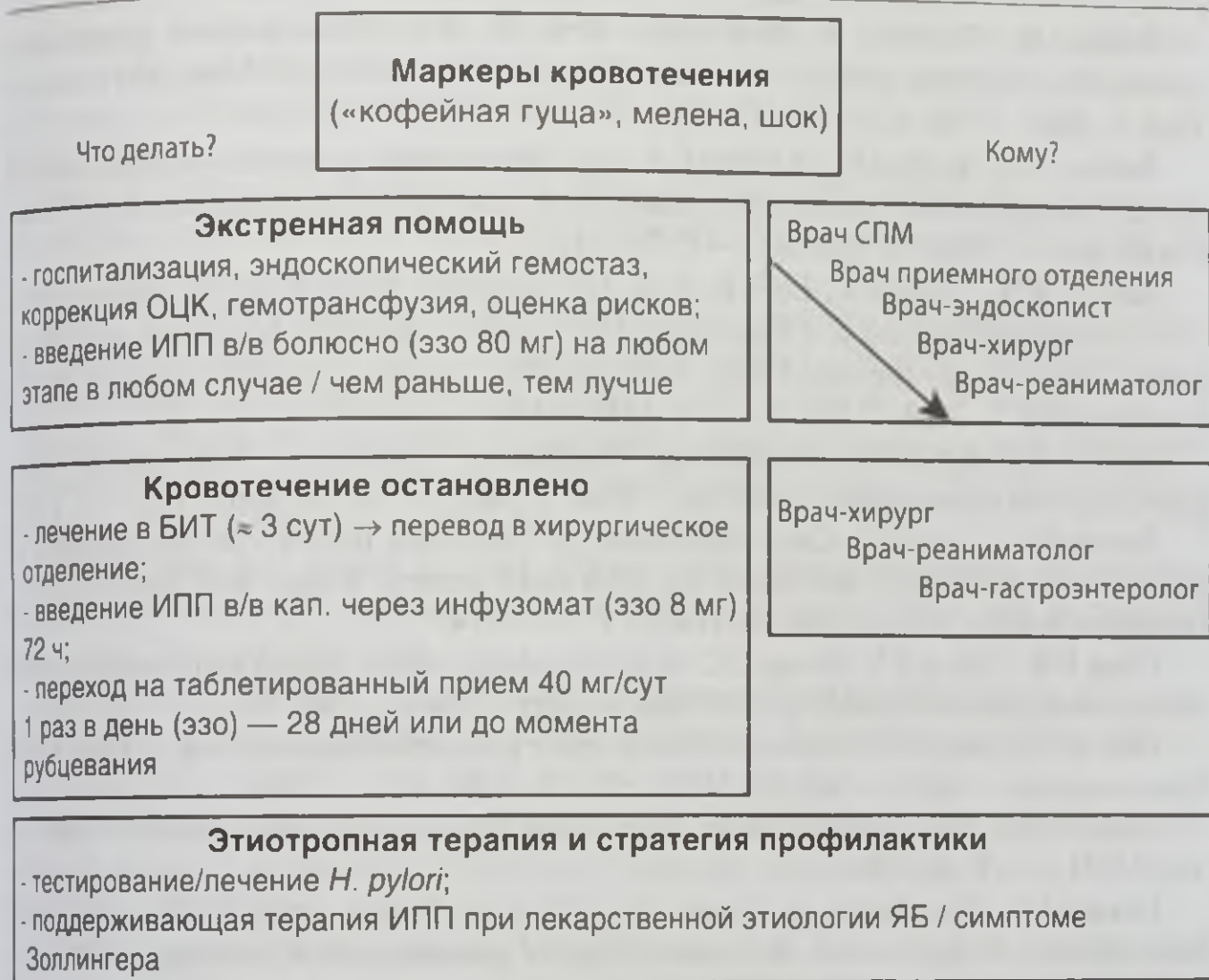


Рис. 9.7. Логика преемственности ведения больного с желудочно-кишечным кровотечением. ОЦК — объем циркулирующей крови; СПМ — скорая медицинская помощь. ИПП — ингибитор протонной помпы; эзо — эзомепразол, БИТ — блок/отделение интенсивно-эндоскопических, реанимационных, хирургических и терапевтических отделений стационаров. Опираясь на результаты клинических исследований, международные рекомендации и накопленный опыт, логику преемственности на этапах оказания экстренной медицинской помощи можно представить следующим образом (рис. 9.7). Как видно из представленного рисунка, важнейшим этапом, позволяющим снизить риск рецидива ЖКК и хирургического вмешательства, является введение ИПП. Наиболее эффективными, безопасными и изученными в контролируемых исследованиях являются стереоизомеры ИПП (эзомепразол), выпускающиеся в обеих лекарственных формах (внутривенная и пероральная).

ЛИТЕРАТУРА

- Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С. Диагностика и лечение неварикозных кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта: взгляд врача общей практики // Фарматека. — 2011. — № 2. — С. 32–39.
- Al-Sabah S., Barkun A.N., Herba K. et al. Cost-effectiveness of proton-pump inhibition before endoscopy in upper gastrointestinal bleeding // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2008. — Vol. 6. — P. 418–425.

Bardou M., Toubouti Y., Benhaberou-Brun D. et al. Meta-analysis: proton-pump inhibition in high-risk patients with acute peptic ulcer bleeding // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2005. — Vol. 21. — P. 677–686.

Barkun A.N., Bardou M., Kuipers E.J. et al. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding // *Ann. Intern. Med.* — 2010. — Vol. 152. — P. 101–113.

Barkun A.N., Sabbah S., Enns R. et al. The Canadian Registry on Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding and Endoscopy (RUGBE): endoscopic hemostasis and proton pump inhibition are associated with improved outcomes in a real-life setting // *Am. J. Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 99. — P. 1238–1246.

British Society of Gastroenterology Endoscopy Committee. Non-variceal upper gastrointestinal haemorrhage: guidelines // *Gut.* — 2002. — Vol. 51(Suppl. IV). — P. 1–6.

Brown R.E., Nandi J. Cost-effectiveness of high-dose intravenous esomeprazole in patients with peptic ulcer bleeding in the USA and Europe // *Expert Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res.* — 2010. — Vol. 10, N 4. — P. 371–374.

Chan F.K., Ching J.Y., Hung L.C. et al. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — Vol. 352. — P. 238–244.

Chiu P.W., Sung J.J. Acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding // *Curr. Opin. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 26, N 5. — P. 425–428.

Church N.I., Palmer K.R. Ulcers and nonvariceal bleeding // *Endoscopy.* — 2003. — Vol. 35, N 1. — P. 22–26.

Dorward S., Sreedharan A., Leontiadis G.I. et al. Proton pump inhibitor treatment initiated prior to endoscopic diagnosis in upper gastrointestinal bleeding // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2006:CD005415.

Enns R., Andrews C.N., Fishman M. et al. Description of prescribing practices in patients with upper gastrointestinal bleeding receiving intravenous proton pump inhibitors: a multicentre evaluation // *Can. J. Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 18. — P. 567–571.

Green F.W. Jr., Kaplan M.M., Curtis L.E., Levine P.H. Effect of acid and pepsin on blood coagulation and platelet aggregation: a possible contributor prolonged gastroduodenal mucosal hemorrhage // *Gastroenterology* — 1978. — Vol. 74. — P. 38–43.

Gupta M., Eisen G.M. NSAIDs and the gastrointestinal tract // *Curr. Gastroenterol. Rep.* — 2009. — Vol. 11, N 5. — P. 345–353.

Hartmann D., Eickhoff A., Damian U. et al. Effect of intravenous application of esomeprazole 40 mg versus pantoprazole 40 mg on 24-hour intragastric pH in healthy adults // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2007. — Vol. 19. — P. 133–137.

Hasselgren G., Lind T., Lundell L. et al. Continuous intravenous infusion of omeprazole in elderly patients with peptic ulcer bleeding: results of a placebo-controlled multicenter study // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1997. — Vol. 32. — P. 328–333.

Hawkey C.J., Svedberg L.E., Naesdal J., Byrne C. Esomeprazole for the management of upper gastrointestinal symptoms in patients who require NSAIDs: a review of the NASA and SPACE double-blind, placebo-controlled studies // *Clin. Drug Investig.* — 2009. — Vol. 29, N 10. — P. 677–687.

<http://www.minzdravsoc.ru/docs/mzsr/letters/60>

Imhof M., Epstein S., Ohmann C., Röher H.D. Poor late prognosis of bleeding peptic ulcer // *Langenbecks Arch. Surg.* — 2007. — Vol. 392, N 5. — P. 587–591.

Keating G.M. Intravenous esomeprazole: a pharmacoeconomic profile of its use in the prevention of recurrent peptic ulcer bleeding // *Pharmacoeconomics.* — 2011. — Vol. 29, N 6. — P. 535–543.

Kohn A., Ancona C., Belleudi V. et al. The impact of endoscopy and specialist care on 30-day mortality among patients with acute non-variceal upper gastrointestinal hemorrhage: an Italian population-based study // *Dig. Liver Dis.* — 2010. — 42, N 9. — P. 629–634.

Kuipers E.J., Sung J.J., Barkun A. et al. Safety and tolerability of high-dose intravenous esomeprazole for prevention of peptic ulcer rebleeding // *Adv. Ther.* — 2011. — Vol. 28, N 2. — P. 150–159.

Labenz J., Peitz U., Leusing C. et al. Efficacy of primed infusion with high dose ranitidine and omeprazole to maintain high intragastric pH in patients with peptic ulcer bleeding: a prospective randomized controlled study // *Gut.* — 1997. — Vol. 40. — P. 36–41.

Lai K.C., Chu K.M., Hui W.M. et al. Esomeprazole with aspirin versus clopidogrel for prevention of recurrent gastrointestinal ulcer complications // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2006. — Vol. 4. — P. 860–865.

Lau J.Y., Sung J.J., Lee K.K. et al. Effect of intravenous omeprazole on recurrent bleeding after endoscopic treatment of bleeding peptic ulcers // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — Vol. 343. — P. 310–316.

Leontiadis G.I., Sharma V.K., Howden C.W. Proton pump inhibitor therapy for peptic ulcer bleeding: Cochrane collaboration meta-analysis of randomized controlled trials // *Mayo Clin. Proc.* — 2007. — Vol. 82. — P. 286–296.

Leontiadis G.I., Sharma V.K., Howden C.W. Withdrawn: Proton pump inhibitor treatment for acute peptic ulcer bleeding // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2010. — Vol. 12(5). — CD002094.

Levine J., Leontiadis G.I., Sharma V.K., Howden C.W. Meta-analysis: the efficacy of intravenous H₂-receptor antagonists in bleeding peptic ulcer // *Alim. Pharmacol. Ther.* — 2002. — Vol. 16. — P. 137–142.

Lin H.J., Lo W.C., Lee F.Y. et al. A prospective randomized comparative trial showing that omeprazole prevents rebleeding in patients with bleeding peptic ulcer after successful endoscopic therapy // *Arch. Intern. Med.* — 1998. — Vol. 158. — P. 54–58.

Palmer K. Non-variceal upper gastrointestinal haemorrhage: guidelines // *Gut.* — 2002. — Vol. 51(Suppl. 4). — P. 1–6.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of acute upper and lower gastrointestinal bleeding. A national clinical guideline. Edinburgh (Scotland): Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). — 2008. — 57 p.

Singh G., Triadafilopoulos G. Epidemiology of NSAID induced gastrointestinal complications // *J. Rheumatol.* — 1999. — Vol. 56. — P. 18–24.

Sostres C., Gargallo C.J., Arroyo M.T., Lanás A. Adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs, aspirin and coxibs) on upper gastrointestinal tract // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 24, N 2. — P. 121–132.

Sung J.J., Barkun A., Kuipers E.J. et al. Intravenous Esomeprazole for Prevention of Recurrent Peptic Ulcer Bleeding (a Randomized Trial) // *Ann. Intern. Med.* — 2009. — Vol. 150. — P. 455–464.

Venerito M., Malfertheiner P. Interaction of *Helicobacter pylori* infection and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in gastric and duodenal ulcers // *Helicobacter.* — 2010. — Vol. 15, N 4. — P. 239–250.

Viviane A., Alan B.N. Estimates of costs of hospital stays for variceal and nonvariceal upper gastrointestinal bleeding in the United States // *Value Health.* — 2008. — Vol. 11. — P. 1–3.

Walt R.P., Cottrell J., Mann S.G. et al. Continuous intravenous famotidine for hemorrhage from peptic ulcer // *Lancet* — 1992. — Vol. 340. — P. 1058–1062.

Yen H.H., Yang C.W., Su W.W. et al. Oral versus intravenous proton pump inhibitors in preventing re-bleeding for patients with peptic ulcer bleeding after successful endoscopic therapy // BMC Gastroenterol. — 2012. — Vol. 12. — P. 66.

9.4. СИНДРОМ ЗОЛЛИНГЕРА–ЭЛЛИСОНА И АССОЦИИРОВАННАЯ ГАСТРО- И ДУОДЕНОПАТИЯ¹

По современным представлениям, СЗЭ — это клинический синдром, обусловленный гипергастринемией, ассоциированной с эктопической продукцией гастрина гастрином-продуцирующей нейроэндокринной опухолью (НЭО) — гастриномой (Маев И.В. и др., 2014; Jensen R.T., Norton J.A., 2010). В гастроэнтерологической практике СЗЭ традиционно рассматривается как наиболее грозная патология, ассоциированная с гиперсекрецией СК в желудке.

Впервые заболевание было описано в 1955 г. американскими хирургами медицинского центра Университета штата Огайо (США) Р.М. Золлингером и Э.Х. Эллисоном (рис. 9.8). Специалисты сделали сообщение о двух пациентах с рецидивирующими и рефрактерными к терапии множественными язвенными дефектами ДПК (ДПК), выраженной гиперсекрецией СК и не бета-клеточными опухолями в ПЖ (Zollinger R.M., Ellison E.H., 1955). Клинические признаки описанного выше заболевания получили название в честь своих авторов. Р. Золлингер и Э. Эллисон сделали предположение, что причина гиперсекреции СК кроется в гормоне, продуцируемом данными опухолями. Пятью годами позже R.A. Gregory и соавт. установили причинно-



Рис. 9.8. Роберт М. Золлингер и Эдвин Х. Эллисон

¹ Глава написана с использованием материала, любезно предоставленного канд. мед. наук, доцентом Ю.А. Кучерявым и канд. мед. наук, доцентом Д.Т. Дичевой.

следственную связь СЗЭ с гиперпродукцией гастрина, открыв историю исследования данной патологии, объединяющей научные и практические интересы большого количества специалистов, от генетиков и патофизиологов до гастроэнтерологов, эндокринологов и онкологов (Gregory R.A. et al., 1960).

На сегодняшний день большинство врачей обычно используют термины «гастринома» и «СЗЭ» как синонимы, хотя важно помнить, что некоторые морфологи, используя термин «гастринома», подразумевают любую опухоль, содержащую гастрин, при иммуногистохимическом анализе (рак яичников, феохромоцитомы, невринома слухового нерва и др.) (Jensen R.T., 2001; Rehfeld J.F. et al., 2007). Необходимо понимать, что СЗЭ является лишь клиническим отражением гиперпродукции гастрина в организме (Jensen R.T., Norton J.A., 2010).

Гастринома является сложной гормонально-активной НЭО; второй по частоте НЭО ПЖ после инсулиномы (Маев И.В., Кучерявый Ю.А., 2008; Oberstein P.E. et al., 2012). В большинстве случаев гастриномы являются спорадическими (несемейными), однако примерно в четверти случаев ассоциированы с синдромом множественной эндокринной неоплазии 1-го типа (MEN-1) (Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л., 2008). Так, согласно различным выборкам, гастринома с СЗЭ выявляется у 20–61% пациентов с синдромом MEN-1, и наоборот, синдром MEN-1 выявляется у 30–38% всех пациентов с гастриномами (Gibril F. et al., 2004; Benya R.V. et al., 1994; Jensen R.T., Norton J.A., 2010).

Ежегодный показатель заболеваемости составляет 0,5–1,5 на 1 млн человек (Jensen R.T., Norton J.A., 2010). Заболеваемость синдромом MEN-1–0,2–2 на 100 тыс. населения (Shepherd J.J., 1991). При анализе этиологической структуры язвенных поражений желудка и ДПК СЗЭ составляет 0,1–1% (Jensen R.T., Norton J.A., 2010).

По литературным данным, СЗЭ обычно выявляется в возрасте 41–53 лет. Четкой гендерной предрасположенности не выявлено, хотя в целом заболеваемость СЗЭ у мужчин несколько выше, чем у женщин, и составляет 44–70% от всех заболевших (Gibril F., 2004; Roy P.K., 2000).

Этиология и патогенез. В основе возникновения гастрином лежат генетические мутации, приводящие к бесконтрольной пролиферации гормонально-активных клеток. При этом источником развития гастрин-продуцирующих НЭО являются мультипотентные стволовые клетки (Дедов И.И., Мельниченко Г.А., 2011; Jensen R.T., 2001).

К сегодняшнему моменту многочисленные исследования показали, что, в отличие от наиболее распространенных неэндокринных опухолей (например, рака толстой кишки или аденокарциномы ПЖ), мутации общих онкогенов (*Ras*, *Fos*, *c-Myc*, *Src*, *Jun*) и общих генов-супрессоров опухоли (*p53*, *Rb*) менее характерны и являются редкостью для НЭО (Rindi G., Bordi C., 2005; Metz D.C., Jensen R.T., 2008; Capurso G. et al., 2012).

Идентифицирование генетических мутаций, ответственных за инициирование онкогенеза при спорадических гастриномах, мало изучено. Тем не менее недавние исследования показывают на мутации генов онко-супрессоров, таких как *INK4a* (*CDKN2A/MTS-1*) и *Smad4*, амплификацию прото-онкогена *HER2/neu* (*ErbB-2*), а также повышенную экспрессию ряда факторов роста

и/или их рецепторов (Capurso G. et al., 2012; Duerr E.M., Chung D.C., 2007; Corleto V.D. et al., 2002; Modlin I.M. et al., 2008).

Стоит отметить, что альтерации гена *INK4a* встречаются в 52–90% случаев всех НЭО (Jensen R.T., Norton J.A., 2010). Ген *INK4a* кодирует белок онко-супрессор $p16^{INK4a}$, который в норме связывает циклин-зависимые киназы 4-го и 6-го типа (CDK4, CDK6) и тем самым препятствует образованию их функционально-активных комплексов с циклинами D (Cyclin D) (Serrano J. et al., 2000; Muscarella P. et al., 1998; Li A.F. et al., 2008). Инактивирующие мутации *INK4a* нарушают вышеописанную функцию белка $p16^{INK4a}$. При этом функционально-активный комплекс (Cyclin D–CDK4/6) фосфорилирует белок ретинобластомы (pRb), который теряет свою репрессорную связь с транскрипционным фактором E2F. Свободный E2F, взаимодействуя с другими транскрипционными факторами, инициирует переход клеточного цикла в S фазу (рис. 9.9) (Simon B., Lubomierski N., 2004; Arnold C.N. et al., 2007; Romagosa C. et al., 2011).

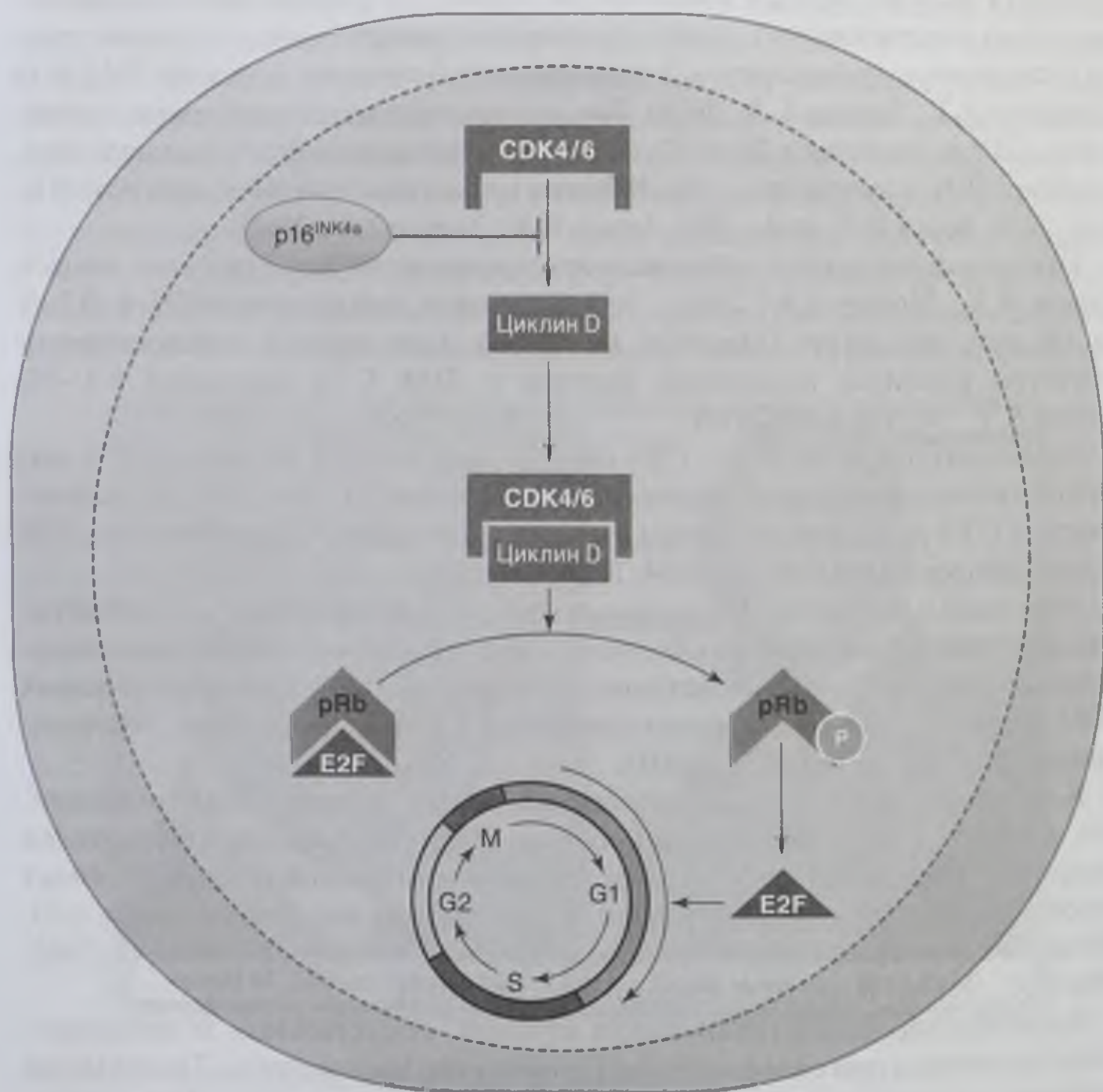


Рис. 9.9. Роль белка $p16^{INK4a}$ в процессе регуляции клеточного цикла (Маев И. В. и др., 2013)

Другой механизм онкогенеза связан с мутациями гена онко-супрессора *Smad4*, который кодирует одноименный белок SMAD семейства, задействованного в сигнальных путях, индуцируемых (TGF β). В норме TGF β (в зависимости от клетки-мишени) участвует в остановке пролиферации клеток, блокировке клеточного цикла на G1 стадии и индукции апоптоза (Bartsch D. et al., 1999; Inman G.J., 2005). Связь TGF β в качестве лиганда со своим мембранным рецептором 2-го типа (TGFBR2) приводит к рекрутированию рецептора 1-го типа (TGFBR1), образуя гетеро-тетрамерный комплекс. Дальнейший сигнальный путь инициируется путем фосфорилирования TGFBR1, который, в свою очередь, активирует фосфорилирование рецептор-регулируемых белков SMAD2 или SMAD3 (R-SMAD). Фосфорилированные формы R-SMAD образуют комплекс с белком SMAD4, который поступает в ядро, где становится фактором транскрипции и участвует в регуляции экспрессии таргетных генов. В частности, так происходит остановка пролиферативной активности клетки путем репрессии гена *c-Myc* и остановка клеточного цикла на G1 стадии путем активации генов-ингибиторов циклинзависимых киназ — p15^{Ink4b}, p27^{Kip1} и p21^{Waf1/Cip1} (рис. 9.10) (Derynck R., Zhang Y.E., 2003; ten Dijke P., Hill C.S., 2004). Инактивирующие мутации гена *Smad4* приводят к нарушению сигнальной трансдукции от рецептора TGF- β , блокируя его онко-супрессивный потенциал (Pardali K., Moustakas A. 2007).

Амплификация протоонкогена HER2/*neu* может приводить к усиленной инициации ряда сигнальных путей, ответственных за пролиферацию и динамику клеточного цикла. В частности, к таким путям относят PI3K/АКТ/mTOR и Ras/Raf/MEK/MAPK (Wieduwilt M.J., Moasser M.M., 2008; Ménard S. et al., 2004; Hynes N.E., MacDonald G., 2009). При гастриномах амплификация HER2/*neu* выявляется в 14–45% случаев и часто ассоциируется с мультифокальным или метастатическим характером поражения (Evers V.M. et al., 1994; Goebel S.U. et al., 2002).

Повышенная экспрессия факторов роста и их рецепторов при НЭО активно изучалась в последние десятилетия. Поверхность клеток НЭО представлена несколькими типами рецепторов к факторам роста, в том числе рецепторами с тирозинкиназной активностью, такими как рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), рецептор IGF1, рецептор c-KIT (CD117) к фактору стволовых клеток и рецептор тромбоцитарного фактора роста (Capurso G. et al., 2012; Corbo V. et al., 2012; Fjällskog M.L. et al., 2003).

По данным Peghini и соавт. (2002), гиперэкспрессия EGFR выявляется у 18% пациентов с гастриномами и часто коррелирует с наличием метастатического поражения и, соответственно, плохим клиническим прогнозом. Повышенная экспрессия IGF1 и рецептор IGF1 также часто отмечаются при гастриномах. При этом в исследовании Furukawa и соавт. (2005) уровень гиперэкспрессии рецептор IGF1 был связан с агрессивностью и метастатической активностью опухоли.

c-KIT является рецептором с тирозинкиназной активностью III типа, чьим лигандом является фактор стволовых клеток. Патологическая экспрессия данного рецептора отмечается при многих злокачественных новообразованиях и нередко имеет предиктивную ценность. В то время как ранние работы

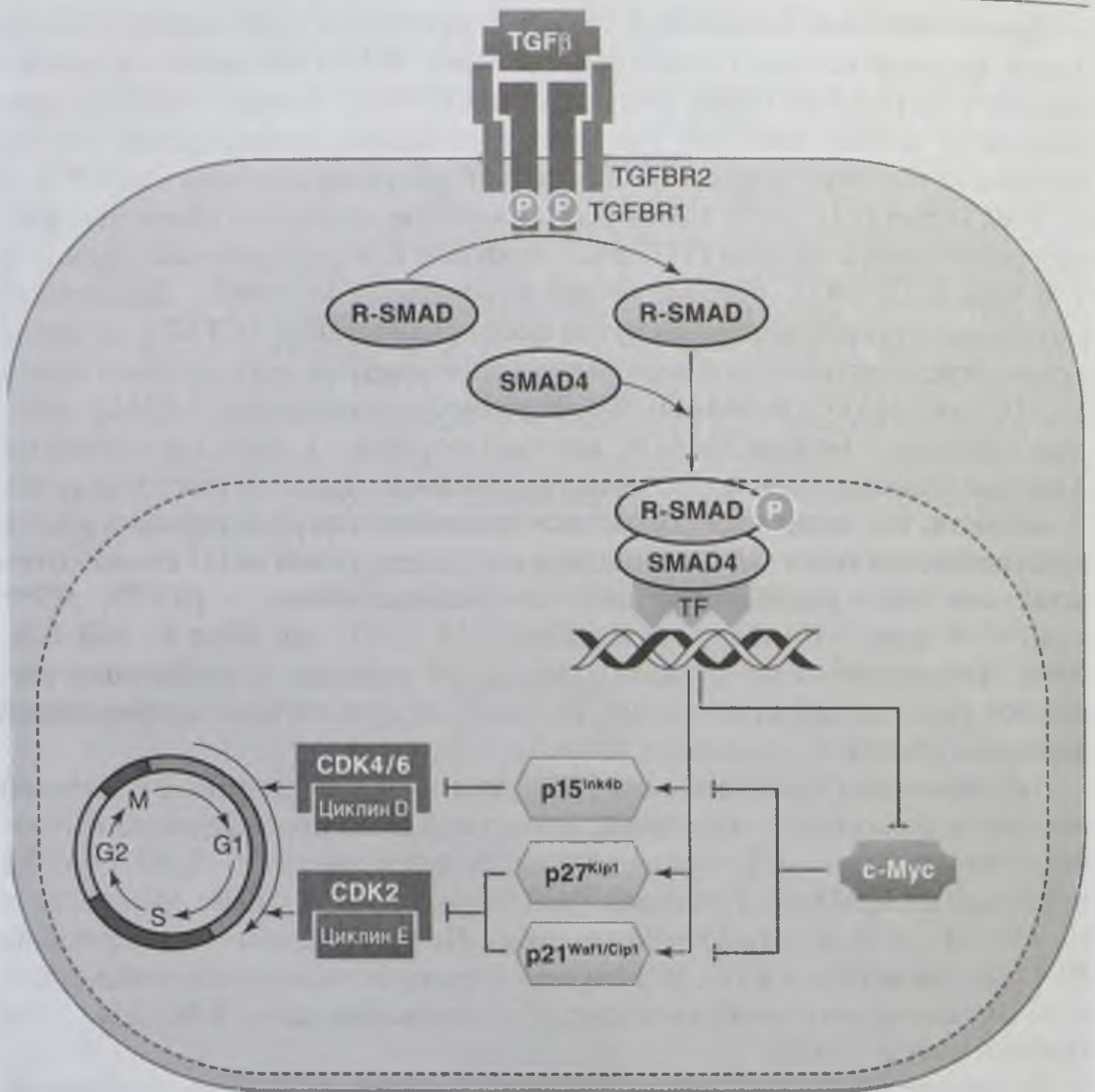


Рис. 9.10. Роль белка SMAD4 в процессе регуляции клеточного цикла (Маев И. В. и др., 2013)

показали противоречивые результаты, в более поздних исследованиях было выявлено прогностическое значение экспрессии с-KIT у пациентов с НЭО (Corbo V. et al., 2012; Fjällskog M.L. et al., 2003; Lennartsson J., Rönstrand L., 2012; Koch C.A. et al., 2006). В частности, в работе Zhang и соавт. (2009) отмечалась высокая корреляция гиперэкспрессии с-KIT с агрессивностью опухоли и низкой выживаемостью пациентов. Эти результаты представляют несомненный клинический интерес в свете того, что недавно был зарегистрирован новый мультитаргетный препарат, мишенями которого являются многие рецепторы с тирозинкиназной активностью, в том числе и с-KIT — сунитиниб (Raymond E. et al., 2009).

Развитие гастриномы в рамках синдрома MEN-1 имеет несколько иную концепцию онкогенеза. Синдром MEN-1 (ранее синдром Вермера) — это группа заболеваний с аутосомно-доминантным типом наследования, при которых выявляются опухоли или гиперплазии в двух и более эндокрин-

ных органах, имеющих эмбриологическую связь с нейроэктодермальным ростком (Дедов И.И., Мельниченко Г.А., 2011; Gaztambide S. et al., 2013). Синдром ассоциирован с инактивирующей мутацией гена *MEN1*, картированного в 1988 году в перичентрической области хромосомы 11 (локус 11q13) (Larsson C. et al., 1988). На сегодняшний день, согласно данным литературы, идентифицировано более 1336 различных мутаций гена *MEN1* (Lemos M.C., Thakker R.V., 2008).

Согласно теории «двух ударов», предложенной А.Г. Knudson (Knudson's two-hit model of oncogenesis, 1971), такая фенотипическая вариабельность обусловлена случайностью поражения второго аллеля гена *MEN1*. В рамках данной гипотезы под первым ударом подразумевается мутация гена *MEN1* в герминативной клеточной линии, унаследованная от родителей (наследственная форма) или приобретенная в раннем эмбриональном периоде (спорадическая форма). Вторым ударом является соматическая мутация второго аллеля гена *MEN1* (Knudson A.G. Jr., 1971). Именно это и обуславливает высокую вариабельность органов и систем, вовлеченных в патологический процесс и различный возраст дебюта заболевания (Gaztambide S. et al., 2013; Тюльпаков А.Н. и др., 2010; Маев И.В. и др., 2013). Стоит отметить, что соматические мутации гена *MEN1* выявляются примерно у трети пациентов со спорадическими формами гастриномы (Zhuang Z. et al., 1997).

Продуктом гена *MEN1* является 610-аминокислотный белок онко-супрессор — менин, регулирующий различные функции клеточного и геномного гомеостаза (Agarwal S.K. et al., 2004; Marx S.J., 2005). В частности, менин модулирует активность ингибиторов клеточного цикла, на ядерном уровне инактивирует факторы транскрипции, и участвует в процессах репарации ДНК (рис. 9.11 на цветной вклейке) (Poisson A. et al., 2003; Yang Y., Hua X., 2007).

Менин в кооперации с белковым комплексом MLL (Mixed Lineage Leukemia) регулирует экспрессию ингибиторов циклинзависимых киназ — p18^{INK4c} и p27^{Kip1}, ответственных за препятствие формирования функционально-активных циклиновых комплексов Cyclin D–CDK4/6 и Cyclin E–CDK2 соответственно (Yang Y., Hua X., 2007; Milne T.A. et al., 2005; Karnik S.K. et al., 2005).

C-терминаль домена менина взаимодействует с белком DBF4 (ASK), предотвращая формирование его комплекса с киназой Cdc7. Данный комплекс (киназа Cdc7-DBF4) необходим для инициации репликации ДНК в S-фазе клеточного цикла (Masai H., Arai K., 2002; Sato N. et al., 2003; Schnepf R.W. et al., 2004).

Другой антипролиферативный эффект менина опосредуется подавлением транскрипционной активности ядерного фактора κ B (NF κ B) и транскрипционного фактора JunD (в последнем случае при участии комплекса mSin-HDAC) (Agarwal S.K. et al., 1999; Kim H. et al., 2003; Agarwal S.K. et al., 2003). Оба вышеназванных фактора задействованы в регуляции путей сигнальной трансдукции апоптоза, которые нарушаются в процессе онкогенеза (Heppner C. et al., 2001).

Антипролиферативное действие менина также опосредовано через ингибирование экспрессии каталитического компонента теломеразы человека —

обратной транскриптазы теломеразы (hTERT), играющей ключевую роль в поддержании длины теломер (Lin S.Y., Elledge S.J., 2003). Гиперэкспрессия hTERT непосредственно связана с нерегулируемым клеточным ростом и выявляется при многих онкологических заболеваниях (Hashimoto M. et al., 2008).

В рамках синдрома MEN-1 пораженные клетки обладают ослабленным потенциалом к репарации ДНК, что приводит к накоплению точечных мутаций и последующей хромосомной нестабильности. Роль менина в репарации ДНК сводится к его возможностям функционального взаимодействия с белком FANCD2 и репликативным белком А 2-го типа (RPA2) (Busygina V. et al., 2004; Jin S. et al., 2003; Sukhodolets K.E. et al., 2003).

В ряде исследований у пациентов с НЭО ЖКТ при синдроме MEN-1 выявляется гиперэкспрессия генов сигнального пути PI3K/АКТ/mTOR. Он является одним из наиболее важных путей сигнальной трансдукции, ассоциированных с онкогенезом (Averous J., Proud C.G., 2006). Белок mTOR является серин-треониновой киназой, при активации которой происходит фосфорилирование белка 4EВP1, теряющего свою репрессорную связь по отношению к фактору инициации трансляции эукариот 4E (eIF₄E). Свободный eIF₄E иницирует трансляцию матричной РНК и синтез белков в рибосомах, необходимых для пролиферации клеток и регуляции клеточного цикла (Shida T. et al., 2010; Kasajima A. et al., 2011). По сообщениям Kasajima и соавт. (2011) и Di Florio и соавт. (2011), гиперэкспрессия и активность mTOR у пациентов с НЭО может иметь прямую корреляционную связь с наличием отдаленных метастазов и является независимым фактором риска неблагоприятного прогноза. Тем не менее механизмы, приводящие к гиперактивации сигнального пути PI3K/АКТ/mTOR у пациентов с НЭО в рамках синдрома MEN-1, мало изучены. На сегодняшний день предполагается, что менин может играть ингибирующую роль по отношению к одному из непосредственных участников этого сигнального пути — протеинкиназе В (АКТ) (Wang Y. et al., 2011).

Локализация и естественное течение гастрином. По современным данным, наиболее частой локализацией гастрином является стенка ДПК (60–80%) и ПЖ (10–40%) (Jensen R.T. et al., 2006; Ellison E.C., Johnson J.A., 2009; Ito T. et al., 2012). Эти наблюдения сильно отличаются от старых литературных источников, где указывалось, что в 80% случаев гастриномы локализуются в ПЖ и лишь в 12–20% — в ДПК (Ellison E.H., Wilson S. D., 1964). Диаметральные изменения в воззрении на локализацию гастрином за последние несколько десятилетий, безусловно, связаны с совершенствованием инструментальных диагностических методик (Маев И. В. и др., 2014).

Известно, что около 80% гастрином локализуются в анатомической области, известной как «треугольник гастриномы» (gastrinoma triangle). Границами которой являются место слияния пузырного и общего желчных протоков, точка между средней и нижней третями ДПК и проекция зоны соединения головки и тела ПЖ (рис. 9.12) (Stabile В.Е. et al., 1984). Более редко гастриномы локализуются в яичниках, печени, желчных путях, желудке, почечной капсуле и в тощей кишке (Jensen R.T., Norton J.A., 2010; Ellison E.C., Johnson J.A., 2009; Soga J., Yakuwa Y. 1998). Кроме того, описаны единичные случаи локализации

гастрин-продуцирующих опухолей в желудочке сердца и легких (Noda S. et al., 1999; Bou-Saif A. et al., 2001).

Согласно ранним литературным данным, гастриномы являются достаточно агрессивными опухолями с высоким процентом малигнизации, варьирующим от 60 до 90% (Ellison E.H., Wilson S.D., 1964). Тем не менее на сегодняшний день предполагается, что мнение о безусловной злокачественности гастрином несколько завышено. Два исследования Национальных институтов здоровья США выявили, что для гастрином характерны две основные модели роста (Norton J.A. et al., 1999; Weber H.C. et al., 1995):

- агрессивный характер (злокачественное течение с частотой 25% случаев всех гастрином);
- неагрессивный характер (условно доброкачественное течение — 75%).

Метастазирование гастриномы, как правило, происходит в печень, регионарные лимфатические узлы и кости. Реже выявляются метастазы в селезенку, брюшину и средостение. Важным предиктором наличия метастазов в печени является локализация опухоли в ПЖ при размерах более 3 см (Jensen R.T., Norton J.A., 2010; Ito T. et al., 2012).

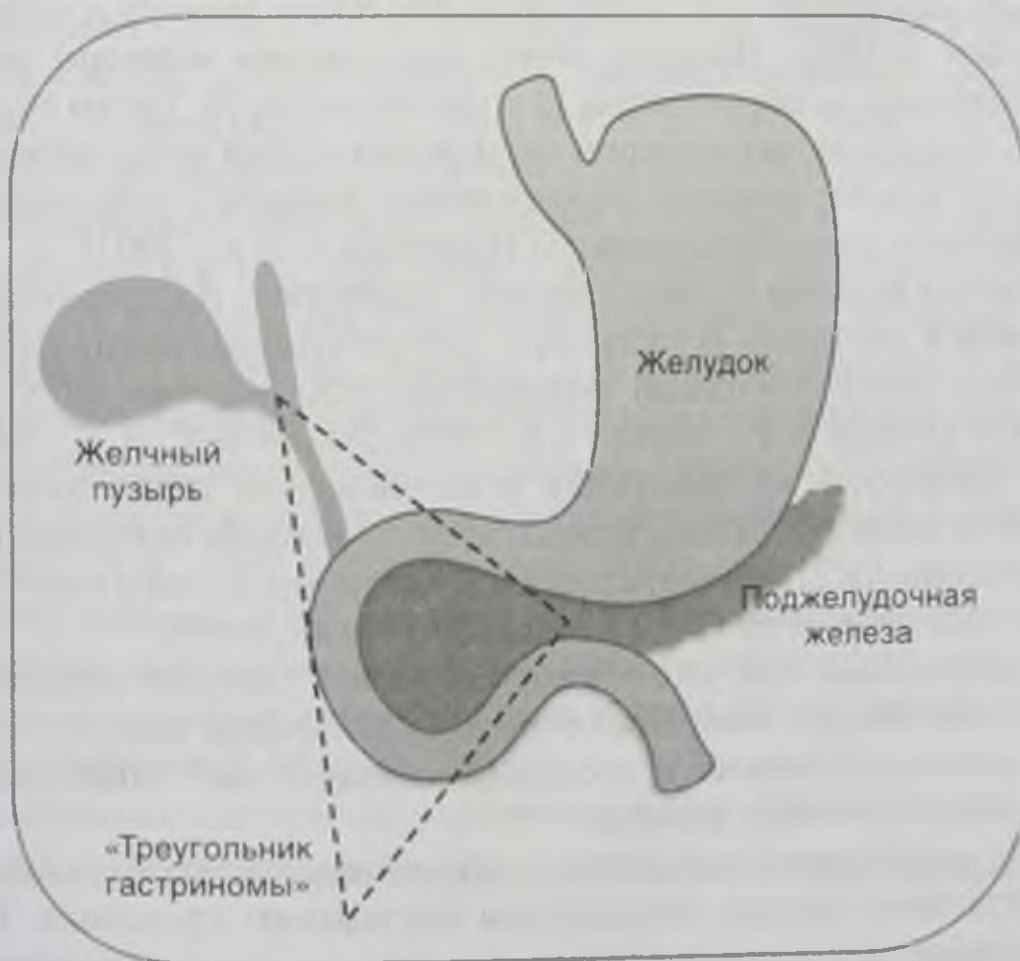


Рис. 9.12. Условная анатомическая область «треугольник гастриномы»

Важно отметить, что у пациентов с уже имеющимися метастазами в печень дальнейшая скорость прогрессии метастатического процесса может варьироваться. В исследовании Sutliff и соавт. (1997) среди пациентов с СЗЭ (не получающих терапию) и метастатическим поражением печени на протяжении 29-месячного периода зафиксирована различная активность прогрессии метастазов. Так, у 26% пациентов не было отмечено прогрессирования метастатического процесса, у 32% имелся незначительный рост, и у 42% отмечено

быстрое прогрессирование. При этом 62% пациентов с быстрым темпом прогрессирования метастазирования погибли в течение периода наблюдения, в то время как летальных исходов в двух других группах не отмечалось (Sutliff V.E. et al., 1997).

Наличие метастазов в кости является неблагоприятным прогностическим фактором. Выживаемость таких пациентов составляет $1,9 \pm 0,4$ года (Yu F. et al., 1999). Стоит отметить, что среди костей наиболее часто поражаются кости таза (75%), лопатки и ребра (Gibril F. et al., 1998).

Патоморфология гастриномы. Структура гастриномы может быть трабекулярной, солидной или железистой. Размеры опухолей варьируют от 0,4 до 15 см и в среднем составляют 4 см (Гуревич Л.Е., 2005). При этом отмечается, что гастриномы с локализацией в стенке ДПК имеют малые размеры, редко превышающие 1 см (Jensen R.T., Norton J.A., 2010; Jensen R.T. et al., 2006; Ito T. et al., 2012).

Клетки гастриномы круглой формы с небольшими ядрами и различными ядрышками. Они, как правило, умеренно- или высокодифференцированные и экспрессируют иммунофенотипические маркеры НЭО, такие как хромогранин А (CgA), синаптофизин, нейроспецифическую энолазу и маркер молекул нейроадгезии (CD56). Помимо этого, выявляются маркеры экзокринной дифференцировки — цитокератин 19 и цитокератин 20. Таким образом, коэкспрессия маркеров нейроэндокринной и экзокринной дифференцировки указывает на то, что гастриномы одновременно являются нейроэндокринными и экзокринными новообразованиями (Gurevich L. et al., 2003).

Гастриномы помимо гастрина имеют способность продуцировать ряд других гормонов и пептидов. В частности, при иммуногистохимическом анализе определяется панкреатический полипептид, SS, инсулин (INS), глюкагон, АКТГ и VIP (Jensen R.T., Norton J.A., 2010; Jensen R.T. et al., 2006). В рамках СЗЭ значимость их продукции в клиническом плане незначительная. Тем не менее развитие эктопического кушингоидного синдрома (вследствие гиперпродукции АКТГ опухолью) при СЗЭ является плохим прогностическим фактором (выживаемость $1,7 \pm 0,4$ года) (Yu F. et al., 1999).

Гипергастринемия. Как уже говорилось выше, главным элементом патогенеза СЗЭ, находящим свое отражение в клинической картине заболевания, является гипергастринемия и ассоциированная с ней гиперпродукция СК париетальными клетками желудка.

Гастрин, вырабатываемый в большом количестве клетками опухоли, достигает париетальных клеток посредством системного кровотока. Его прямое стимулирующее действие реализуется через холецистокининовые ССК-В (ССК2 по номенклатуре Международного союза фармакологии) рецепторы на базолатеральной поверхности париетальной клетки. Холецистокининовый ССК-В рецептор сопряжен с Gq белком, за счет которого происходит дальнейшая сигнальная трансдукция внутри клетки. Это приводит к активации фосфолипазы-С, которая катализирует расщепление мембранного фосфолипида фосфатидилинозитол-4,5-дифосфата на инозитолтрифосфат и диацилглицерол. Инозитолтрифосфат открывает кальциевые каналы в эндоплазматическом ретикулуме, что вызывает увеличение концентрации ионов Ca^{2+} в париетальной клетке. Молекулы диацилглицерола совместно с ионами Ca^{2+}

активируют протеинкиназы С, которые, в свою очередь, фосфорилируют ряд таргетных белков, ответственных за перестроение апикальной поверхности париетальных клеток по секреторно-активному типу, увеличивая тем самым секреторный потенциал париетальной клетки (Ивашкин В.Т., Лопина О.Д., 2013; Rang H.P. et al., 2007; Yao X., Forte J.G., 2003).

Также гастрин оказывает опосредованное стимулирующее воздействие на париетальные клетки желудка через взаимодействие с ССК-В рецепторами на мембране энтерохромаффиноподобной (ECL) клетки. Последняя, в ответ на взаимодействие, дегранулирует с высвобождением локально-действующего вещества — гистамина. Взаимодействие гистамина с париетальной клеткой происходит через ее гистаминовые H_2 -рецепторы, расположенные на базолатеральной поверхности клетки. H_2 -рецепторы сопряжены с Gs белком, стимулирующим аденилатциклазу, которая катализирует реакцию синтеза циклического цАМФ из аденозинтрифосфата (АТФ). Являясь вторичным мессенджером в процессе стимуляции секреторной активности, цАМФ активирует цАМФ-зависимые протеинкиназы (протеинкиназы А). Таргетными белками этой протеинкиназы являются многие белки цитоскелета, в частности эзрин, который принимает ключевое участие в перестроение апикальной поверхности париетальной клетки, задействованной в процессе активации секреции СК (Ивашкин В.Т., Лопина О.Д., 2013; Rang H.P. et al., 2007; Zhou R. et al., 2003).

Длительная стимуляция гастрином париетальных клеток приводит к их повышенной пролиферации и гиперплазии (Jensen R.T., Norton J.A., 2010). Аналогичные явления происходят и с ECL-клетками, с возможным развитием карцинодных опухолей желудка 2-го типа (ECL-клеточные карциномы; ECLомы). Эти опухоли выявляются у 13–30% пациентов с СЗЭ, ассоциированным с синдромом MEN-1, и у 0–0,6% пациентов со спорадическими гастриномами. Как правило, они мультицентричны, характеризуются низким митотическим индексом, размерами до 1 см в диаметре и ограничиваются слизистой оболочкой и подслизистой основой (Lehy T. et al., 1992; Peghini P.L. et al., 2002).

Клиническая картина СЗЭ является прямым отражением гиперсекреции СК. Локализация гастриномы (дуоденальная или панкреатическая) не имеет существенного влияния на варибельность и характер симптоматики у пациентов с СЗЭ (Hoffmann K.M. et al., 2005).

Частота основных клинических проявлений представлена в табл. 9.6.

Таблица 9.6. Частота основных клинических проявлений при синдроме Золлигер–Эллисона

Клиническое проявление	Данные Национальных институтов здоровья США, %	Данные литературы, %
Абдоминальный болевой синдром	75	26–98
Диарея	73	17–73
Изжога	44	0–56
Тошнота	30	8–37
Рвота	25	26–51
Кровотечения	24	8–75
Перфорация	5	5–18
Стриктуры пищевода	4	4–6

Эрозивно-язвенное поражение желудка и ДПК при СЗЭ сопровождается характерными болями в эпигастрии «язвенноподобного» типа и выявляется у 75–98% пациентов (Jensen R.T., Norton J.A., 2010; Gibril F. et al., 2004). На первых этапах заболевания болевой абдоминальный синдром является абсолютно типичным и мало чем отличается от других форм ЯБ (*Helicobacter pylori*-ассоциированной или НПВП-индуцированной) (Jensen R.T. et al., 2006). На данном этапе предположить СЗЭ может агрессивное (с частыми обострениями — 3–5 и более раз в год) и/или рефрактерное к стандартной терапии течение болезни (Jensen R.T., Norton J.A., 2010; Gibril F. et al., 2004). Кроме того, большинство пациентов с СЗЭ являются *H. pylori*-негативными (50–90%) и не имеют длительного приема НПВП в анамнезе (Weber H.C. et al., 1997). Условной особенностью СЗЭ являются эпизоды рвоты кислым желудочным содержимым на высоте болей (Jensen R.T., Norton J.A., 2010). В дальнейшем, по мере прогрессирования СЗЭ, боли могут приобретать постоянный характер.

На сегодняшний день большинство пациентов с СЗЭ имеют типичную локализацию и характер язвенных дефектов ДПК на момент постановки диагноза, что контрастирует с более ранними литературными данными об атипичности локализации (постбульбарные язвы, язвы тощей кишки), а также наличии множественных язвенных дефектов (Jensen R.T. et al., 2006). Следует отметить, что у 18–29% пациентов на момент постановки диагноза СЗЭ язвенные дефекты могут не обнаруживаться, что обусловлено циклическим течением болезни (обострение, ремиссия) и применением ингибиторов протонной помпы (ИПП) до проведения эндоскопического исследования (Roy P.K. et al., 2000).

Явления ГЭРБ, в частности изжога, выявляются более чем у половины (56%) больных СЗЭ (Roy P.K. et al., 2000). Тяжесть рефлюкс-эзофагита по Лос-Анджелесской классификации при СЗЭ может варьироваться от легких степеней (А, В) до тяжелых (С, D) с развитием таких осложнений, как стриктуры и пищевод Барретта (Miller L.S. et al., 1990).

Согласно современным данным, частота развития осложнений эрозивно-язвенной гастро- и дуоденопатии на фоне СЗЭ, а также рефлюкс-эзофагита в рамках СЗЭ не превышает 30%, что, несомненно, связано с успехами анти-секреторной терапии, достигнутыми в последние годы (Hoffmann K.M. et al., 2005).

Диарея является вторым после абдоминальной боли наиболее частым симптомом СЗЭ (до 73% пациентов). В 9–10% случаев диарея может быть первым и единственным симптомом СЗЭ (Roy P.K. et al., 2000). В основе развития хронической диареи при СЗЭ также лежит гиперпродукция СК. СК оказывает прямое разрушающее действие на слизистую оболочку тонкой кишки, а также индуцирует развитие компенсаторной секреторной диареи. Кроме того, низкие значения внутрипросветного рН в ДПК и начальных отделах тощей кишки сохраняют высокую активность пепсина, обладающего детергентными свойствами по отношению к энтероцитам (Jensen R.T., Norton J.A., 2010; Jensen R.T. et al., 2006; Tomassetti P., 2005).

Развитие стеатореи является результатом инактивации панкреатических липазы и фосфолипазы под воздействием низких значений внутрипросветно-

го рН в ДПК. Помимо этого происходит преципитация ряда желчных кислот с нарушением формирования мицелл, что еще более усугубляет всасывание жиров (крупных гидрофобных молекул) альтернативными путями (пиноцитоз) в тонкой кишке (Jensen R.T., Norton J.A., 2010; Маев И.В. и др., 2014).

Клиническая картина СЗЭ при спорадических гастриномах и гастриномах в рамках синдрома MEN-1 не имеет высокоспецифичных отличий. Тем не менее необходимо обратить внимание на ряд особенностей, которые должны ориентировать врача на возможное сочетание СЗЭ с синдромом MEN-1 (Jensen R.T. et al., 2008; Jensen R.T., 1998):

- нефролитиаз и почечные колики в анамнезе (47%);
- более ранний возраст дебюта заболевания (средний возраст дебюта — 34 года);
- отягощенный по эндокринопатиям семейный анамнез (72%);
- гиперпаратиреоз (88–94%);
- заболевания гипофиза (31–60%);
- карциноидные опухоли желудка/bronхов/вилочковой железы (6–30%);
- другие функционально-активные НЭО ПЖ (6–16%).

Таким образом, диагноз СЗЭ должен быть заподозрен у всех пациентов с тяжелой, *H. pylori*-негативной и НПВП-неассоциированной гастропатией, резистентными к терапии; с тяжелым рефлюкс-эзофагитом; с диареей неясного генеза; с отягощенным по эндокринопатиям семейным анамнезом (Маев И.В. и др., 2014; Jensen R.T. et al., 2006; Roy P.K. et al., 2000).

Также ориентировать на диагноз СЗЭ-ассоциированной гастропатии должны утолщенные складки СОЖ. Эта особенность, выявляемая при проведении эзофагогастродуоденоскопии, является отражением гиперпластических процессов СОЖ и выявляется в 94% случаев (Roy P.K. et al., 2000).

Диагностика. Несмотря на совершенствование диагностических методик и повышение осведомленности врачей, СЗЭ продолжает диагностироваться с существенной задержкой. От момента манифестации симптоматики до постановки диагноза проходит, как правило, от 4 до 6 лет (Gibril F. et al., 2004; Roy P.K. et al., 2000). Одной из главных причин такой тенденции является широкое использование ИПП, которое в большинстве случаев усложняет и откладывает постановку правильного диагноза. Высокая эффективность и длительность действия, по сути, может маскировать СЗЭ, особенно в дебюте заболевания. С другой стороны, длительное применение ИПП может само по себе индуцировать компенсаторную гипергастринемию, приводя к ложной диагностике СЗЭ. Так, длительная терапия ИПП таких состояний, как ГЭРБ и *H. pylori*-ассоциированная ЯБ, в 80–100% случаев приводит к гипергастринемии с повышением уровня сывороточного гастрина до 5 раз (Arnold R., 2007; Corleto V.D. et al., 2001; Murugesan S.V. et al., 2009; Banasch M., Schmitz F., 2007).

Безусловно, одним из базисных методов диагностики СЗЭ является определение уровня сывороточного гастрина. У 97–99% пациентов с СЗЭ определяется гипергастринемия (Verna M.J. et al., 2006). Остальные 1–3% пациентов с нормальными уровнями сывороточного гастрина представляют две отдельные группы пациентов. Первая группа — это пациенты с ассоциированным

синдромом MEN-1, которым была произведена паратиреоидэктомия с целью коррекции гиперпаратиреоза (Jensen R.T., 1998; Norton J.A. et al., 1987; Norton J.A. et al., 2008). Вторую группу представляют пациенты, которым ранее уже проводилась резекция гастриномы, однако заболевание вылечено не было в связи с множественностью поражения или его рецидивированием (Berna M.J. et al., 2006).

Для исключения ложноположительных результатов перед определением уровня сывороточного гастрина целесообразно отменить прием ИПП на срок не менее недели (Banasch M., Schmitz F. 2007; Berna M.J. et al., 2006). В данный период времени, когда ожидается нормализация уровня сывороточного гастрина у лиц без СЗЭ, пациентам с симптоматической целью допускается применение антацидных препаратов, хотя данный обсуждаемый экспертами вопрос не регламентируется каким-либо стандартами.

Норма сывороточного гастрина составляет менее 150 пг/л. У пациентов с СЗЭ определяется как минимум десятикратное увеличение этого показателя (как правило, за расчетную точку принимают уровень >1000 пг/мл) (Arnold R., 2007; Berna M.J. et al., 2006).

Для исключения других причин гипергастринемии (АГ, *H. pylori*-ассоциированный гастрит, пернициозная анемия, хроническая почечная недостаточность, применение антисекреторной терапии, ваготомия) целесообразно повторное определение уровня сывороточного гастрина в совокупности с определением рН желудочного сока (Маев И.В. и др., 2014; Gibril F., Jensen R.T. 2004; Osefo N. et al., 2009). В силу кратковременности исследования определение рН во время проведения эндоскопического исследования недостаточно информативно. Методом выбора является суточная внутрижелудочная рН-метрия. Непрерывный тип кислотообразования, стойкая гиперацидность с рН $\leq 1,5$ и повторный уровень сывороточного гастрина >1000 пг/мл является существенным основанием постановки диагноза СЗЭ. Значение рН от 1,5 до 2,5 соответствует нормальному уровню кислотообразования, а выше 2,5 — гипоацидности, что, в свою очередь, исключает диагноз СЗЭ. В случае если показатель рН желудочного сока $\leq 1,5$, а повторный уровень сывороточного гастрина располагается в диапазоне от 150 до 1000 пг/мл, рекомендуется проведение провокационных тестов с внутривенным введением кальция (5 мг/кг в 1 ч в течение 3 ч) или секретина (3 ед/кг в 1 ч) (Berna M.J. et al., 2006; Roy P.K. et al., 2001; Long S.H. et al., 2007). В настоящее время наиболее широко распространенным методом является провокационный тест с использованием синтетического секретина. Положительным диагностическим критерием данного теста долго являлся показатель увеличения уровня сывороточного гастрина на >200 пг/мл. Однако относительно недавно было показано, что увеличение уровня сывороточного гастрина на >120 пг/мл имеет значительно более высокую чувствительность, чем прежний критерий (94% против 83%), без потери специфичности (100%) (Berna M.J. et al., 2006).

В качестве альтернативы провокационным тестам на этом этапе диагностического алгоритма может применяться тест определения базального уровня желудочной секреции. Базальная секреция кислоты более 15 мэкв/ч (или 5 мэкв/ч после частичной резекции желудка) заставляет предположить

диагноз СЗЭ (Roy P.K. et al., 2001). Стоит отметить, что в настоящее время в России определение базального уровня желудочной секреции с помощью аспирационного метода изучения уровня кислотообразования практически не производится. Наиболее распространен в клинической практике метод 24-часовой внутрижелудочной рН-метрии, позволяющий оценить уровень кислотообразования как натощак, так и после еды. С нашей точки зрения, в случае если показатель рН желудочного сока $\leq 1,5$, т.е. соответствует гиперацидности, а повторный уровень сывороточного гастрина располагается в диапазоне от 150 до 1000 пг/мл, целесообразно проведение 48-часовой внутрижелудочной рН-метрии, что может повысить чувствительность метода. При подобной модификации уровень кислотообразования у пациентов оценивается на протяжении 2 последующих суток, что повышает диагностическую значимость полученных результатов (Маев И.В. и др., 2014). Для пациентов с СЗЭ характерен непрерывный тип кислотообразования с выраженным закислением на всех 3–5 регистрирующих датчиках. Как правило, рН-грамма имеет малый размах колебаний. рН не превышает 1, чаще варьирует от 0,2 до 0,5. Достаточно характерным является наличие большого количества «кислых рефлюксов в пищевод». Практически отсутствует ощелачивающее действие пищи.

Основные этапы вышеназванного алгоритма диагностики СЗЭ приведены на рис. 9.13.

При подозрении на ассоциацию СЗЭ с синдромом MEN-1 необходимо определение уровня хромогранина А. Повышение уровня последнего выше 10 нмоль/л (норма — 4,5 нмоль/л) указывает на наличие синдрома MEN-1. При этом уровень >75 нмоль/л часто связан с неблагоприятным клиническим прогнозом (Ardill J.E., Eriksson B., 2003). Также возможно применение молекулярно-генетических методов исследования на предмет выявления герминальных мутаций в гене *MEN1* (Benya R.V. et al., 1994).

Локализация и стадирование гастрином. Для определения локализации и стадирования опухоли, а также выявления метастазов необходимо проведение дополнительных визуализационных методов диагностики. Однако ввиду небольших размеров новообразований большинство методов визуализации имеют достаточно ограниченное значение (табл. 9.7) (Jensen R.T., Norton J.A., Sahani D.V. et al., 2013; Tan E.H., Tan C.H., 2011).

Таблица 9.7. Чувствительность различных методов визуализационной диагностики при выявлении гастрином

Метод	Локализация	
	первичной опухоли, %	метастазов, %
УЗИ органов брюшной полости	22 (6–70)	44 (14–76)
КТ	42 (33–100)	70 (35–100)
МРТ	27 (21–100)	80 (67–100)
Селективная абдоминальная ангиография	70 (35–100)	—
Сцинтиграфия соматостатиновых рецепторов	70 (58–77)	93 (88–100)
Эндоскопическое УЗИ	70 (40–100)	—
Интраоперационное УЗИ	91 (80–100)	—

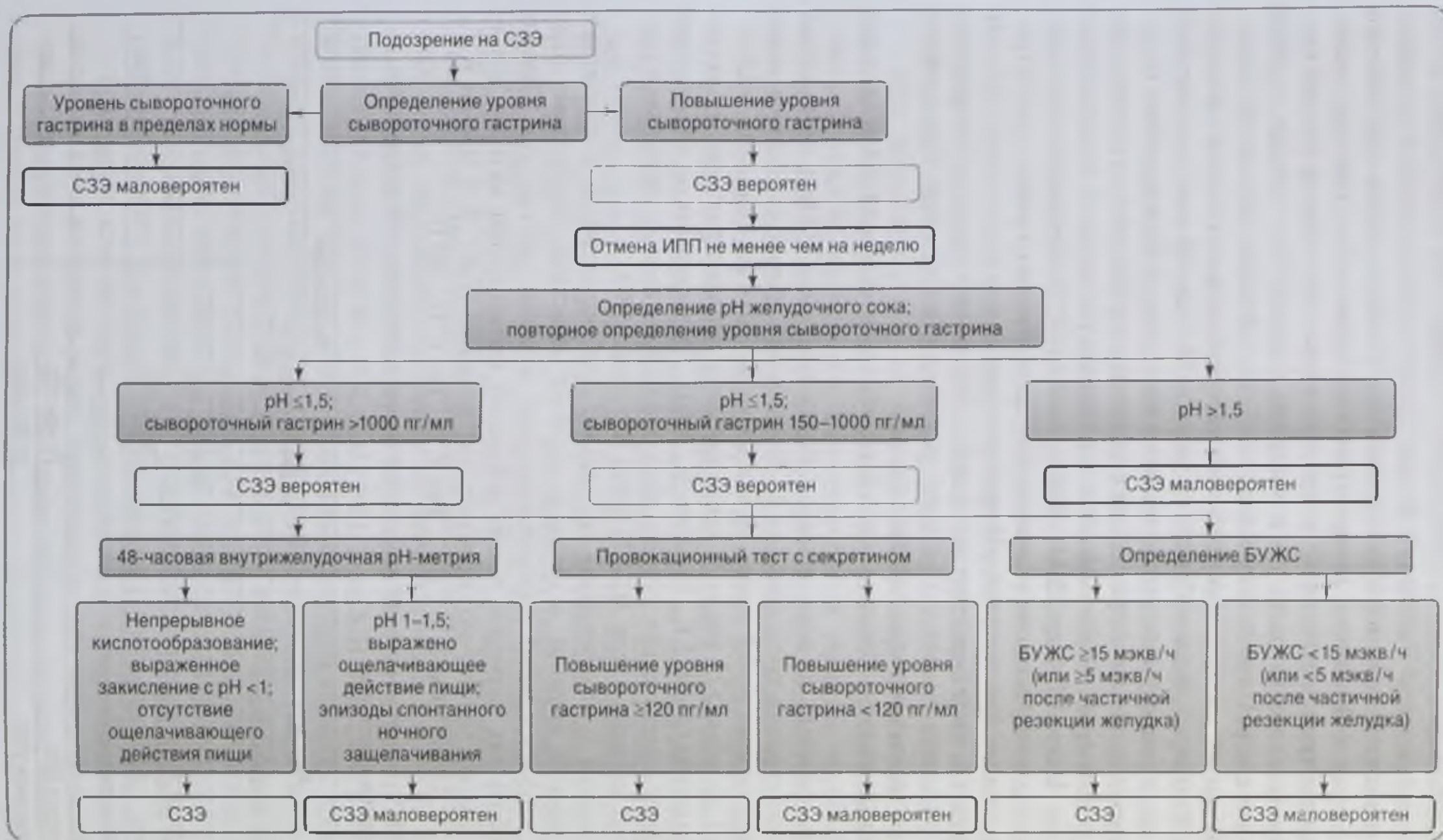


Рис. 9.13. Алгоритм диагностики синдрома Золлингера–Эллисона (Маев И. В. и др., 2014)

Наиболее важным методом диагностики на этой стадии является скинтиграфия рецепторов к SS (СРС) с использованием ^{111}In -пентетреотида и однофотонной эмиссионной КТ (Gibril F. et al., 1996; van Eijck С.Н., 1996). Современные исследования показали, что данный метод имеет наивысшую чувствительность при определении локализации опухоли и выявлении метастазов в сравнении с традиционными визуализационными методами исследования (Sahani D.V. et al., 2013). Этот факт позволяет позиционировать его как метод выбора при первичном обследовании пациентов с СЗЭ. В целом СРС приводит к выявлению первичной локализации гастриномы в 58–77% случаев, а метастазов в более чем 88% случаев (Gibril F., Jensen R.T., 2004; Sundin A. et al., 2007).

Эндоскопическое УЗИ (ЭУЗИ) является ценным методом для диагностики гастрином, локализованных в ПЖ, с чувствительностью более 85% (McLean A. M., Fairclough P. D., 2005). Однако чувствительность ЭУЗИ при визуализации гастрином, локализованных в стенке ДПК, не превышает 50% (Anderson M.A. et al., 2000; Kann P.H., 2007).

Традиционные методы визуализации, к которым относится КТ и МРТ, имеют достаточно низкую чувствительность, коррелирующую с размерами опухоли. Так, при гастриномах размерами менее 1 см чувствительность не превышает 20%, при 1–3 см — 30–40%, при более 4 см — превышает 50% (Jensen R.T., Norton J.A., 2010; Tan E.H., Tan C.H., 2011). Тем не менее МРТ считается одним из наиболее чувствительных методов для визуализации метастазов в печень и кости скелета у пациентов с НЭО и рекомендуется для мониторинга ответа на терапию (Debray M.P. et al., 2001).

С учетом того, что большинство гастрином являются гипervasкуляризированными образованиями, для определения локализации первичной опухоли целесообразно выполнение селективной абдоминальной ангиографии. Чувствительность этого метода может достигать 75%, однако высокая инвазивность ограничивает его применение (Sahani D.V. et al., 2013; Maton P.N. et al., 1987).

На сегодняшний день большое внимание уделено возможностям позитронно-эмиссионной томографии при выявлении НЭО. Недавние исследования показывают, что ^{11}C -5-гидрокситриптофан и аналоги соматостатина, меченные ^{68}Ga (^{68}Ga -DOTA-tyr³-октреотид), имеют большую чувствительность, чем СРС и традиционные методы диагностики (Sahani D.V. et al., 2013; Sundin A. et al., 2007; Gabriel M. et al., 2007).

Примерно у 20% пациентов традиционные методы визуализации и СРС не позволяют выявить признаки объемного образования и его локализацию (Norton J.A. et al., 1999). В таких случаях целесообразно проведение лапароскопии с выполнением интраоперационного УЗИ или трансиллюминации ДПК (Assalia A., Gagner M., 2004).

Лечение. Радикальным методом лечения является хирургическое удаление солитарной опухоли в случае ее обнаружения методами, представленными выше. У больных с синдромом MEN-1, неоперабельных больных (с метастатическим распространенным процессом) или в случае невозможности обнаружения опухолевого очага в большинстве случаев применимы методи-

ки консервативного лечения и/или паллиативного хирургического лечения (Tomassetti P. et al., 2005).

Первый опыт радикального лечения гастрином имел неудовлетворительные результаты с полным излечением после радикальной резекции в пределах 10%, что, вероятно, было связано с возможностью диагностики только крупных новообразований и низкой разрешающей способностью методик визуализации в выявлении метастатических очагов, что способствовало впечатлению о псевдорадикальности вмешательства. В настоящее время результаты радикального хирургического лечения более оптимистичные — примерно у 50% пациентов с СЗЭ отмечается излечение без последующего рецидивирования в течение 5–10 лет проспективного наблюдения (Lorenz K., Dralle H., 2007; Norton J.A., Jensen R.T., 2007; Norton J.A. et al., 2006). Безусловно, такие результаты связаны с совершенствованием диагностических методик, позволяющих выявлять опухоли малых размеров внепанкреатической локализации. Существуют указания, что при невозможности определения точной локализации опухоли и в случае предпочтения хирургической тактики лечения в ходе диагностической лапаротомии необходима тщательная ревизия зоны ДПК с проведением дуоденотомии и визуального и пальпаторного осмотра всех стенок ДПК на предмет поиска невизуализированных на предоперационном этапе опухолей (Norton J.A. et al., 2004).

Вопрос о проведении оперативного вмешательства у пациентов с СЗЭ в рамках синдрома MEN-1 является довольно спорным. Частота излечения после оперативных вмешательств у этой группы пациентов не превышает 5%. Поскольку в ряде исследований было продемонстрировано, что у пациентов с СЗЭ в рамках синдрома MEN-1 опухоли <2 см не связаны с повышенной смертностью, панкреатодуоденальная резекция (операция Уиппла) рекомендуется лишь при размерах опухоли более 2 см в головке ПЖ (Triponez F. et al., 2006; Norton J.A. et al., 2001).

Главными целями медикаментозной терапии СЗЭ является снижение гиперсекреции СК, а также контроль роста опухоли и ее метастатической активности (Jensen R.T., Norton J.A., 2010; Tomassetti P. et al., 2005).

До конца 1970-х годов единственным эффективным методом предотвращения рецидивирующих язв и кровотечений вследствие гиперсекреции СК являлась тотальная гастрэктомия. Внедрение в клиническую практику блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов несколько уменьшило количество гастрэктомий, однако основной причиной смертности больных с СЗЭ оставались осложнения язвенных поражений желудка и ДПК в силу отсутствия адекватного контроля кислотообразования. На сегодняшний день в силу того, что ИПП доказали свою безопасность и эффективность в подавлении гиперсекреции СК у пациентов с СЗЭ, они полностью вытеснили блокаторы гистаминовых H_2 -рецепторов из терапевтического арсенала (Tomassetti P. et al., 2005; Metz D.C. et al., 1993; Welage L.S., Berardi R.R., 2000).

Главной целью терапии ИПП у пациентов с СЗЭ является достижение стойкой клинической и эндоскопической ремиссии. Различные исследования показали, что в случаях неосложненного СЗЭ надежным критерием, отражающим адекватный контроль секреторной функции, является снижение

базального уровня желудочной секреции ниже 10 мэкв/ч до момента следующего приема препарата. В случаях СЗЭ, ассоциированного с синдромом MEN-1, тяжелым рефлюкс-эзофагитом, или у пациентов с частичной резекцией желудка — ниже 5 мэкв/ч (Metz D.C. et al., 1993; Nieto J.M., Pisegna J.R., 2006).

Для достижения вышеуказанных целей терапии ИПП при неосложненном СЗЭ рекомендуется начальная доза, эквивалентная 60 мг/сут омепразола. В остальных случаях суточная доза должна быть в два раза выше с разделением на два приема (по 60 мг дважды в день) (Jensen R.T., Norton J.A., 2010). Если базальный уровень желудочной секреции на вышеуказанных дозах продолжает оставаться более 10 мэкв/ч, дозу ИПП следует постепенно увеличивать и/или делить на два приема до достижения обозначенной цели (Маев И.В. и др., 2014; Tomassetti P. et al., 2005; Termanini V. et al., 1996).

Для оценки адекватной частоты приема, а также индивидуальной эффективности ИПП у конкретного пациента желательное выполнение 24-часовой внутрижелудочной рН-метрии (Маев И.В. и др., 2014). При достижении устойчивого контроля секреторной функции желудка, дальнейшее динамическое наблюдение подразумевает проведение эндоскопического исследования и оценку кислотопродукции не реже чем два раза в год (Jensen R.T., Norton J.A., 2010; Tomassetti P. et al., 2005).

Стоит отметить, что ахлоргидрия ни в коем случае не является целью терапии пациентов с СЗЭ, поэтому при выявлении полного подавления секреции СК дозировка ИПП должна быть уменьшена (Tomassetti P. et al., 2005).

Завершая раздел, посвященный применению ИПП у больных СЗЭ, следует отметить, что данные лекарственные средства при правильном подборе дозы способны обеспечить отсутствие рецидивов язв, что существенно сказалось на спектре причин летальности. Действительно, значительно снизилась летальность от кровотечений и прободений и увеличилась продолжительность жизни больных СЗЭ, в связи с чем в последние десятилетия более половины случаев летальных исходов у больных СЗЭ обусловлены прогрессированием опухолевого процесса (Jensen R.T., Norton J.A., 2010), с учетом чего весьма интересны методики, способные приостановить злокачественное течение гастрином.

Таким эффектом обладают синтетические аналоги соматостатина, способные не только подавлять секрецию СК, но и обладать противоопухолевым действием (Ruszniewski P. et al., 1988; Oberg K. et al., 2004; Arnold R. et al., 1996; Panzuto F. et al., 2006). Наиболее распространенным на рынке аналогом SS является октреотид. Препарат рекомендуется назначать в дозе 0,05–0,2 мг 2–3 раза в сутки внутримышечно (Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л., 2008). Также на рынке доступны пролонгированные длительно действующие аналоги SS (ланреотид, октреотид и др.), целесообразность применения которых определяется сопоставимой эффективностью при существенно меньшей стоимости, рассчитанной на месяц лечения. К настоящему моменту существует только одно исследование эффективности октреотида в рамках контроля опухолевого роста у пациентов с метастатическими гастриномами. В этом исследовании, проведенном на 15 больных, было показано, что у 53% пациентов отмечалось дальнейшее прогрессирование роста опухоли, у 47% пациентов

отмечалась стабилизация, и лишь у 6% удалось достичь уменьшения размеров опухоли. В дальнейшем у пациентов, которые ответили на лечение, зафиксирована длительная стабилизация опухоли, а частота побочных эффектов была ниже по сравнению с группой, получающей системную химиотерапию (Shojamanesh H. et al., 2002).

В последнее время в целях стабилизации роста опухоли при различных НЭО, в том числе и при гастриномах, нередко применяют интерферон альфа (в ряде случаев в комбинации с октреотидом). Согласно литературным данным, терапия интерфероном альфа приводит к стабилизации опухоли в 20–40% случаев, а в 12% случаев способна привести к регрессии размера (Oberг K., 1998; Faiss S. et al., 2003). Как представляется, туморостатический эффект данного препарата может быть обусловлен индукцией и увеличением экспрессии гена *Bcl-2* в клетках НЭО и последующей стабилизацией клеточного цикла в G_0 фазе (Imam H. et al., 1997). Некоторые специалисты рекомендуют использовать интерферон альфа в комбинации с аналогами SS для потенцирования стабилизации опухолевого роста (Faiss S. et al., 2003; Frank M. et al., 1999).

Лечение метастатических форм гастрином. На настоящий момент, в эпоху применения ИПП, распространение опухолевого процесса (метастазирование) является основной причиной смертности при СЗЭ. Десятилетняя выживаемость у пациентов без метастазов и с метастазами только в лимфатические узлы составляет 96–100%, а с метастазами в печень — 26–30% (Weber H.C. et al., 1995; Sutliff V.E. et al., 1997).

Лечение метастатических форм гастрином является серьезной проблемой. Современные рекомендации регламентируют комбинированное назначение стрептозотоцина[®] и доксорубицина как наиболее эффективной схемы (Plockinger U., Wiedenmann B., 2005; O'Toole D. et al., 2004). Эта рекомендация основана на исследовании, инициированном Восточной объединенной группой онкологов (Eastern Cooperative Oncology Group) в 1992 г. В этой работе было показано, что комбинация стрептозотоцина[®] с доксорубицином вызывает регрессию опухоли у 69% больных (Moertel C.G. et al., 1992). Назначение комбинации стрептозотоцина[®] с фторурацилом рассматривается в качестве альтернативной схемы (Plockinger U., Wiedenmann B., 2005).

Выполнение циторедуктивных операций показано лишь небольшому количеству пациентов (10–15%) с СЗЭ, имеющих метастазы в печень. Процент излечения при данном типе хирургического вмешательства незначительный, однако предполагается, что он может способствовать увеличению выживаемости, хотя проспективных исследований, доказывающих это, не существует (Touzios J.G. et al., 2005).

Многообещающими являются перспективы применения радиочастотной абляции при метастатических формах НЭО ПЖ. Процедура, как правило, выполняется лапароскопическим доступом. Радиочастотную абляцию целесообразно применять по отношению к печеночным метастазам, если их количество невелико (обычно <5) и если они не слишком большие (обычно <3,5 см в диаметре). Процент ответа на радиочастотную абляцию достаточно высокий (обычно >80%), побочные явления редки (Mazzaglia P.J. et al., 2007; Elvin A. et al., 2005).

Другим перспективным направлением для пациентов с неоперабельными и/или метастатическими опухолями является пептидная радионуклидная терапия с мечеными аналогами соматостатина, в частности методика с использованием ^{90}Y -DOTA-D-Phe¹-Tyr³-октреотида. Данная терапия показывает обнадеживающие результаты у пациентов с метастатическими формами гастриномы и приводит к регрессии метастазов у четверти пациентов (Leimer M. et al., 1998). Тем не менее данный метод пока не имеет широкого распространения в клинической практике, а также нередко ассоциирован с побочными явлениями, такими как миело- и нефротоксичность (Paganelli G. et al., 2001). В последние годы опубликованы данные о модификации описанного выше метода с использованием изотопа лютеция (^{177}Lu) вместо иттрия, который, по первым данным, является менее токсичным для почек (Kwekkeboom D.J. et al., 2008).

На сегодняшний день продолжают исследования по применению молекулярной таргетной терапии при НЭО. К наиболее многообещающим направлениям данного типа онкотерапии относятся мультитаргетные ингибиторы рецепторов с тирозинкиназной активностью (сунитиниб) и ингибиторы mTOR (эверолимус, темсиролимус) (Маев И.В. и др., 2013; Peng L., Schwarz R.E., 2013). В 2011 г. по результатам успешных двух клинических исследований III фазы сунитиниб и эверолимус были одобрены для лечения распространенных НЭО ПЖ (Wiedmann M.W., Mössner J., 2012; Ito T. et al., 2013).

ЛИТЕРАТУРА

Гастроэнтерология: Национальное руководство / Под ред. В.Т. Ивашкина, Т.Л. Лапиной. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 706 с.

Гуревич Л.Е. Диагностика нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта // Практическая онкология. — 2005. — Т. 6, № 4. — С. 193–201.

Ивашкин В.Т., Лопина О.Д. Клеточные механизмы секреции соляной кислоты и ингибиторы протонного насоса // Профилактика и лечение хронических заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта. — 2-е изд., перераб. и доп. / Под ред. В.Т. Ивашкина — М.: МЕДпресс-информ, 2013. — 152 с.

Копнин Б.П. Мишени действия онкогенов и опухолевых супрессоров: ключ к пониманию базовых механизмов канцерогенеза // Биохимия. — 2000. — № 65. — С. 5–33.

Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Баркалова Е.В. Эволюция клинических представлений о синдроме Золлингера–Эллисона // Тер. арх. — 2014. — № 2. — С. 82–89.

Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Болезни поджелудочной железы: В 2 т. — М.: Медицина; Шико, 2008. — 976 с.

Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы: молекулярные механизмы онкогенеза и таргетной терапии // Мол. мед. — 2013. — № 5. — С. 20–27.

Тюльпаков А.Н., Рожинская Л.Я., Мокрышева Н.Г., и др. Особенности диагностики и лечения пациентов с синдромом множественных эндокринных неоплазий I-го типа // Consilium Medicum. — 2010. — № 12. — С. 87–93.

Эндокринология. Национальное руководство. Краткое издание / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 752 с.

Agarwal S.K., Burns L.A., Sukhodoleets K.E. et al. Molecular pathology of the MEN1 gene // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* — 2004. — Vol. 1014. — P. 189–98.

Agarwal S.K., Guru S.C., Heppner C. et al. Menin interacts with the AP1 transcription factor JunD and represses JunD-activated transcription // *Cell.* — 1999. — Vol. 96. — P. 143–152.

Agarwal S.K., Novotny E.A., Crabtree J.S. et al. Transcriptional factor JunD, deprived of menin, switches from growth suppressor to growth promoter // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* — 2003. — Vol. 100. — P. 10770–10775.

Anderson M.A., Carpenter S., Thompson N.W. et al. Endoscopic ultrasound is highly accurate and directs management in patients with neuroendocrine tumors of the pancreas // *Am. J. Gastroenterol.* — 2000. — Vol. 95. — P. 2271–2277.

Ardill J.E., Eriksson B. The importance of the measurement of circulating markers in patients with neuroendocrine tumours of the pancreas and gut // *Endocr. Relat. Cancer.* — 2003 Dec. — Vol. 10, N 4. — P. 459–462.

Arnold C.N., Sosnowski A., Schmitt-Graff A. et al. Analysis of molecular pathways in sporadic neuroendocrine tumors of the gastro-entero-pancreatic system // *Int. J. Cancer.* — 2007 May 15. — Vol. 120, N 10. — P. 2157–2164.

Arnold R., Trautmann M.E., Creutzfeldt W. et al. Somatostatin analogue octreotide and inhibition of tumour growth in metastatic endocrine gastroenteropancreatic tumours // *Gut.* — 1996. — Vol. 38. — P. 430–438.

Arnold R. Diagnosis and differential diagnosis of hypergastrinemia // *Wien. Klein. Wochenschr.* — 2007. — Vol. 119. — P. 564–569.

Assalia A., Gagner M. Laparoscopic pancreatic surgery for islet cell tumors of the pancreas // *World J. Surg.* — 2004. — Vol. 28. — P. 1239–1247.

Averous J., Proud C.G. When translation meets transformation: the mTOR story // *Oncogene.* — 2006 Oct 16. — Vol. 25, N 48. — P. 6423–6435.

Banasch M., Schmitz F. Diagnosis and treatment of gastrinoma in the era of proton pump inhibitors // *Wien. Klein. Wochenschr.* — 2007. — Vol. 119. — P. 573–578.

Bartsch D., Hahn S.A., Danichevski K.D. et al. Mutations of the DPC4/Smad4 gene in neuroendocrine pancreatic tumors // *Oncogene.* — 1999 Apr 8. — Vol. 18, N 14. — P. 2367–2371.

Benya R.V., Metz D.C., Venzon D.J. et al. Zollinger-Ellison syndrome can be the initial endocrine manifestation in patients with multiple endocrine neoplasia type I // *Am. J. Med.* — 1994 Nov. — Vol. 97, N 5. — P. 436–444.

Berna M.J., Hoffmann K.M., Long S.H. et al. Serum gastrin in Zollinger-Ellison syndrome: II. Prospective study of gastrin provocative testing in 293 patients from the National Institutes of Health and comparison with 537 cases from the literature. evaluation of diagnostic criteria, proposal of new criteria, and correlations with clinical and tumoral features // *Medicine (Baltimore).* — 2006 Nov. — Vol. 85, N 6. — P. 331–364.

Berna M.J., Hoffmann K.M., Serrano J. et al. Serum gastrin in Zollinger-Ellison syndrome: I. Prospective study of fasting serum gastrin in 309 patients from the National Institutes of Health and comparison with 2229 cases from the literature // *Medicine (Baltimore).* — 2006. — Vol. 85. — P. 295–330.

Bou-Saif A., Lei J., McDonald T.J. et al. A new cause of Zollinger-Ellison syndrome: non-small cell lung cancer // *Gastroenterology.* — 2001. — Vol. 120. — P. 1271–1278.

- Busygina V., Suphapeetiporn K., Marek L.R. et al. Hypermutable in a *Drosophila* model for multiple endocrine neoplasia type 1 // *Hum. Mol. Genet.* — 2004. — Vol. 13. — P. 2399–408.
- Capurso G., Festa S., Valente R. et al. Molecular pathology and genetics of pancreatic endocrine tumours // *J. Mol. Endocrinol.* — 2012 Jun 26. — Vol. 49, N 1. — P. R37–50.
- Corbo V., Beghelli S., Bersani S. et al. Pancreatic endocrine tumours: mutational and immunohistochemical survey of protein kinases reveals alterations in targetable kinases in cancer cell lines and rare primaries // *Ann. Oncol.* — 2012 Jan. — Vol. 23, N 1. — P. 127–134.
- Corleto V.D., Annibale B., Gibril F. et al. Does the widespread use of proton pump inhibitors mask, complicate and/or delay the diagnosis of Zollinger-Ellison syndrome? // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2001. — Vol. 15. — P. 1555–1561.
- Corleto V.D., Delle Fave G., Jensen R.T. Molecular insights into gastrointestinal neuroendocrine tumors: Importance and recent advances // *Dig. Liver Dis.* — 2002. — Vol. 34. — P. 668–680.
- Debray M.P., Geoffroy O., Laissy J.P. et al. Imaging appearances of metastases from neuroendocrine tumours of the pancreas // *Br. J. Radiol.* — 2001. — Vol. 74. — P. 1065–1070.
- Derynck R., Zhang Y.E. Smad-dependent and Smad-independent pathways in TGF- β family signalling // *Nature (London)*. — 2003. — Vol. 425. — P. 577–584.
- Di Florio A., Adesso L., Pedrotti S. et al. Src kinase activity coordinates cell adhesion and spreading with activation of mammalian target of rapamycin in pancreatic endocrine tumour cells // *Endocr. Relat. Cancer*. — 2011 Aug 30. — Vol. 18, N 5. — P. 541–554.
- Duerr E.M., Chung D.C. Molecular genetics of neuroendocrine tumors // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2007. — Vol. 21. — P. 1–14.
- Ellison E.C., Johnson J.A. The Zollinger-Ellison syndrome: a comprehensive review of historical, scientific, and clinical considerations // *Curr. Probl. Surg.* — 2009. — Vol. 46. — P. 13–106.
- Ellison E.H., Wilson S.D. The Zollinger-Ellison syndrome: Re-appraisal and evaluation of 260 registered cases // *Ann. Surg.* — 1964. — Vol. 160. — P. 512–530.
- Elvin A., Skogseid B., Hellman P. Radiofrequency ablation of neuroendocrine liver metastases // *Abdom. Imaging*. — 2005. — Vol. 30. — P. 427–434.
- Evers B.M., Rady P.L., Sandoval K. et al. Gastrinomas demonstrate amplification of the HER-2/neu proto-oncogene // *Ann. Surg.* — 1994 Jun. — Vol. 219, N 6. — P. 596–601.
- Faiss S., Pape U.F., Bohmig M. et al. Prospective, randomized, multicenter trial on the antiproliferative effect of lanreotide, interferon alfa, and their combination for therapy of metastatic neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors — the International Lanreotide and Interferon Alfa Study Group // *J. Clin. Oncol.* — 2003. — Vol. 21. — P. 2689–2696.
- Fjällskog M.L., Lejonklou M.H., Oberg K.E. et al. Expression of molecular targets for tyrosine kinase receptor antagonists in malignant endocrine pancreatic tumors // *Clin. Cancer Res.* — 2003 Apr. — Vol. 9, N 4. — P. 1469–1473.
- Frank M., Klose K.J., Wied M. et al. Combination therapy with octreotide and alpha-interferon: effect on tumor growth in metastatic endocrine gastroenteropancreatic tumors // *Am. J. Gastroenterol.* — 1999 May. — Vol. 94, N 5. — P. 1381–1387.
- Furukawa M., Raffeld M., Mateo C. et al. Increased expression of insulin-like growth factor I and/or its receptor in gastrinomas is associated with low curability, increased growth, and development of metastases // *Clin. Cancer Res.* — 2005 May 1. — Vol. 11, N 9. — P. 3233–3242.

Gabriel M., Decristoforo C., Kendler D. et al. ^{68}Ga -DOTA-Tyr3-Octreotide PET in Neuroendocrine Tumors: Comparison with Somatostatin Receptor Scintigraphy and CT // *J. Nucl. Med.* — 2007. — Vol. 48. — P. 508–518.

Gaztambide S., Vazquez F., Castaño L. Diagnosis and treatment of multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) // *Minerva Endocrinol.* — 2013 Mar. — Vol. 38, N 1. — P. 17–28.

Gibril F., Doppman J.L., Reynolds J.C. et al. Bone metastases in patients with gastrinomas: A prospective study of bone scanning, somatostatin receptor scanning, and MRI in their detection, their frequency, location and effect of their detection on management // *J. Clin. Oncol.* — 1998. — Vol. 16. — P. 1040–1053.

Gibril F., Jensen R.T. Diagnostic uses of radiolabelled somatostatin receptor analogues in gastroenteropancreatic endocrine tumors // *Dig. Liver Dis.* — 2004. — Vol. 36. — P. S106–120.

Gibril F., Jensen R.T. Zollinger-Ellison syndrome revisited: Diagnosis, biologic markers, associated inherited disorders, and acid hypersecretion // *Curr. Gastroenterol. Rep.* — 2004. — Vol. 6. — P. 454–463.

Gibril F., Reynolds J.C., Doppman J.L. et al. Somatostatin receptor scintigraphy: its sensitivity compared with that of other imaging methods in detecting primary and metastatic gastrinomas. A prospective study // *Ann. Intern. Med.* — 1996. — Vol. 125. — P. 26–34.

Gibril F., Schumann M., Pace A. et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 and Zollinger-Ellison syndrome: a prospective study of 107 cases and comparison with 1009 cases from the literature // *Medicine (Baltimore)*. — 2004 Jan. — Vol. 83, N 1. — P. 43–83.

Goebel S.U., Iwamoto M., Raffeld M. et al. Her-2/neu expression and gene amplification in gastrinomas: correlations with tumor biology, growth, and aggressiveness // *Cancer Res.* — 2002 Jul 1. — Vol. 62, N 13. — P. 3702–3710.

Gregory R.A., Tracy H.J., French J.M., Sircus W. Extraction of a gastrin-like substance from a pancreatic tumour in a case of Zollinger-Ellison syndrome // *Lancet.* — 1960. — Vol. 1. — P. 1045–1048.

Gurevich L., Kazantseva I., Isakov V. et al. The analysis of immunophenotype of gastrin-producing tumors of pancreas and gastrointestinal tract // *Cancer.* — 2003. — Vol. 98, N 9. — P. 1967–1976.

Hashimoto M., Kyo S., Hua X. et al. Role of menin in the regulation of telomerase activity in normal and cancer cells // *Int. J. Oncol.* — 2008 Aug. — Vol. 33, N 2. — P. 333–340.

Heppner C., Bilimoria K.Y., Agarwal S.K. et al. The tumor suppressor protein menin interacts with NF-kappaB proteins and inhibits NF-kappaB-mediated transactivation // *Oncogene.* — 2001 Aug 16. — Vol. 20, N 36. — P. 4917–4925.

Hoffmann K.M., Furukawa M., Jensen R.T. Duodenal neuroendocrine tumors: Classification, functional syndromes, diagnosis and medical treatment // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* — 2005. — Vol. 19. — P. 675–697.

Hynes N.E., MacDonald G. ErbB receptors and signaling pathways in cancer // *Curr. Opin. Cell Biol.* — 2009 Apr. — Vol. 21, N 2. — P. 177–184.

Imam H., Gobl A., Eriksson B., Oberg K. Interferon-alpha induces bcl-2 proto-oncogene in patients with neuroendocrine gut tumor responding to its antitumor action // *Anticancer Res.* — 1997. — Vol. 17. — P. 4659–4666.

Inman G.J. Linking Smads and transcriptional activation // *Biochem. J.* — 2005 Feb 15. — Vol. 386(Pt 1). — P. e1–e3.

Ito T., Cadiot G., Jensen R.T. Diagnosis of Zollinger-Ellison syndrome: increasingly difficult // *World J. Gastroenterol.* — 2012 Oct 21. — Vol. 18, N 39. — P. 5495–5503.

Ito T., Igarashi H., Uehara H. et al. Pharmacotherapy of Zollinger-Ellison syndrome // *Expert Opin. Pharmacother.* — 2013 Feb. — Vol. 14, N 3. — P. 307–321.

Jensen R.T., Berna M.J., Bingham M.D., Norton J.A. Inherited pancreatic endocrine tumor syndromes: Advances in molecular pathogenesis, diagnosis, management and controversies // *Cancer.* — 2008. — Vol. 113(Suppl). — P. 1087–1043.

Jensen R.T., Niederle B., Mitry E. et al. Gastrinoma (duodenal and pancreatic) // *Neuroendocrinology.* — 2006. — Vol. 84. — P. 173–182.

Jensen R.T., Norton J.A. Endocrine tumors of the pancreas and gastrointestinal tract // *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease.* 9th ed. / Eds M. Feldman, L.S. Friedman, L.J. Brandt. — Philadelphia, Pa: Saunders; Elsevier, 2010. — Ch. 32.

Jensen R.T. Management of the Zollinger-Ellison syndrome in patients with multiple endocrine neoplasia type 1 // *J. Intern. Med.* — 1998. — Vol. 243. — P. 477–488.

Jensen R.T. Zollinger-Ellison syndrome // *Surgical Endocrinology: Clinical Syndromes* / Eds G.M. Doherty, B. Skogseid. — Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001. — P. 291–344.

Jin S., Mao H., Schnepf R.W. et al. Menin associates with FANCD2, a protein involved in repair of DNA damage // *Cancer Res.* — 2003. — Vol. 63. — P. 4204–4210.

Kann P.H. The value of endoscopic ultrasound in localizing gastrinoma // *Wien. Klein. Wochenschr.* — 2007. — Vol. 119, N 19-20. — P. 585–587.

Karnik S.K., Hughes C.M., Gu X. et al. Menin regulates pancreatic islet growth by promoting histone methylation and expression of genes encoding p27Kip1 and p18INK4c // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* — 2005. — Vol. 102. — P. 14659–14664.

Kasajima A., Pavel M., Darb-Esfahani S. et al. mTOR expression and activity patterns in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours // *Endocr. Relat. Cancer.* — 2011 Jan 13. — Vol. 18, N 1. — P. 181–192.

Kim H., Lee J.E., Cho E.J. et al. Menin, a tumor suppressor, represses JunD-mediated transcriptional activity by association with an mSin3A–histone deacetylase complex // *Cancer Res.* — 2003. — Vol. 63. — P. 6135–6139.

Knudson A.G. Jr. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* — 1971. — Vol. 68. — P. 820–823.

Koch C.A., Gimm O., Vortmeyer A.O. et al. Does the expression of c-kit(CD117) in neuroendocrine tumors represent a target for therapy? // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* — 2006 Aug. — Vol. 1073. — P. 517–526.

Kwekkeboom D.J., de Herder W.W., Kam B.L. et al. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [177 Lu-DOTA 0,Tyr3]octreotate: toxicity, efficacy, and survival // *J. Clin. Oncol.* — 2008 May 1. — Vol. 26, N 13. — P. 2124–2130.

Larsson C., Skogseid B., Oberg K. et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 gene maps to chromosome 11 and is lost in insulinoma // *Nature.* — 1988. — Vol. 332. — P. 85–87.

Lehy T., Cadiot G., Mignon M. et al. Influence of multiple endocrine neoplasia type 1 on gastric endocrine cells in patients with the Zollinger-Ellison syndrome // *Gut.* — 1992. — Vol. 33. — P. 1275–1279.

Leimer M., Kurtaran A., Smith-Jones P. et al. Response to treatment with yttrium 90-DOTA-lanreotide of a patient with metastatic gastrinoma // *J. Nucl. Med.* — 1998. — Vol. 39. — P. 2090–2094.

Lemos M.C., Thakker R.V. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): analysis of 1336 mutations reported in the first decade following identification of the gene // *Hum. Mutat.* — 2008. — Vol. 29, N 1. — P. 22–32.

Lennartsson J., Rönstrand L. Stem cell factor receptor/c-Kit: from basic science to clinical implications // *Physiol. Rev.* — 2012 Oct. — Vol. 92, N 4. — P. 1619–1649.

Li A.F., Li A.C., Tsay S.H. et al. Alterations in the p16INK4a/cyclin D1/RB pathway in gastrointestinal tract endocrine tumors // *Am. J. Clin. Pathol.* — 2008 Oct. — Vol. 130, N 4. — P. 535–542.

Lin S.Y., Elledge S.J. Multiple tumor suppressor pathways negatively regulate telomerase // *Cell.* — 2003 Jun 27. — Vol. 113, N 7. — P. 881–889.

Long S.H., Berna M.J., Thill M. et al. Secretin receptor and secretin-receptor-variant expression in gastrinomas: Correlation with clinical and tumoral features and secretin and calcium provocative test results // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2007. — Vol. 92. — P. 4394–4402.

Lorenz K., Dralle H. Surgical treatment of sporadic gastrinoma // *Wien. Klein. Wochenschr.* — 2007. — Vol. 119. — P. 597–601.

Marx S.J. Molecular genetics of multiple endocrine neoplasia types 1 and 2 // *Nat. Rev. Cancer.* — 2005. — Vol. 5. — P. 367–375.

Masai H., Arai K. Cdc7 kinase complex: a key regulator in the initiation of DNA replication // *J. Cell. Physiol.* — 2002. — Vol. 190. — P. 287–296.

Maton P.N., Miller D.L., Doppman J.L. et al. Role of selective angiography in the management of patients with Zollinger-Ellison syndrome // *Gastroenterology.* — 1987. — Vol. 92. — P. 913–918.

Mazzaglia P.J., Berber E., Milas M. et al. Laparoscopic radiofrequency ablation of neuroendocrine liver metastases: A 10-year experience evaluating predictors of survival // *Surgery.* — 2007. — Vol. 142. — P. 10–19.

McLean A.M., Fairclough P.D. Endoscopic ultrasound in the localisation of pancreatic islet cell tumours // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2005. — Vol. 19. — P. 177–193.

Ménard S., Casalini P., Campiglio M. et al. Role of HER2/neu in tumor progression and therapy // *Cell. Mol. Life Sci.* — 2004 Dec. — Vol. 61, N 23. — P. 2965–2978.

Metz D.C., Jensen R.T. Gastrointestinal neuroendocrine tumors: pancreatic endocrine tumors // *Gastroenterology.* — 2008 Nov. — Vol. 135, N 5. — P. 1469–1492.

Metz D.C., Strader D.B., Orbuch M. et al. Use of omeprazole in Zollinger-Ellison: A prospective nine-year study of efficacy and safety // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 1993. — Vol. 7. — P. 597–610.

Miller L.S., Vinayek R., Frucht H. et al. Reflux esophagitis in patients with Zollinger-Ellison syndrome // *Gastroenterology.* — 1990. — Vol. 98. — P. 341–346.

Milne T.A., Hughes C.M., Lloyd R. et al. Menin and MLL cooperatively regulate expression of cyclin-dependent kinase inhibitors // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* — 2005. — Vol. 102. — P. 749–754.

Modlin I.M., Oberg K., Chung D.C. et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours // *Lancet Oncol.* — 2008. — Vol. 9. — P. 61–72.

Moertel C.G., Lefkopoulo M., Lipsitz S. et al. Streptozotocin-doxorubicin, streptozotocin-flourouracil or chlorozotocin in the treatment of advanced islet cell carcinoma // *N. Engl. J. Med.* — 1992. — Vol. 326. — P. 519–523.

Murugesan S.V., Varro A., Pritchard D.M. Review article: Strategies to determine whether hypergastrinaemia is due to Zollinger-Ellison syndrome rather than a more common benign cause // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2009 May 15. — Vol. 29, N 10. — P. 1055–1068.

Muscarella P., Melvin W.S., Fisher W.E. et al. Genetic alterations in gastrinomas and nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors: an analysis of p16/MTS1 tumor suppressor gene inactivation // *Cancer Res.* — 1998 Jan 15. — Vol. 58, N 2. — P. 237–240.

Nieto J.M., Pisegna J.R. The role of proton pump inhibitors in the treatment of Zollinger-Ellison syndrome // *Expert Opin. Pharmacother.* — 2006 Feb. — Vol. 7, N 2. — P. 169–175.

Noda S, Norton J.A., Jensen R.T., Gay W.A. Jr. Surgical resection of intracardiac gastrinoma // *Ann. Thorac. Surg.* — 1999. — Vol. 67. — P. 532–533.

Norton J.A., Alexander H.R., Fraker D.L. et al. Comparison of surgical results in patients with advanced ad limited disease with multiple endocrine neoplasia type 1 and Zollinger-Ellison syndrome // *Ann. Surg.* — 2001 Oct. — Vol. 234, N 4. — P. 495–505.

Norton J.A., Alexander H.R., Fraker D.L. et al. Does the use of routine duodenotomy (DUODX) affect rate of cure, development of liver metastases or survival in patients with Zollinger-Ellison syndrome (ZES)? // *Ann. Surg.* — 2004. — Vol. 239. — P. 617–626.

Norton J.A., Cornelius M.J., Doppman J.L. et al. Effect of parathyroidectomy in patients with hyperparathyroidism, Zollinger-Ellison syndrome and multiple endocrine neoplasia Type I: A prospective study // *Surgery.* — 1987. — Vol. 102. — P. 958–966.

Norton J.A., Fraker D.L., Alexander H.R. et al. Surgery increases survival in patients with gastrinoma // *Ann. Surg.* — 2006. — Vol. 244. — P. 410–419.

Norton J.A., Fraker D.L., Alexander H.R. et al. Surgery to cure the Zollinger-Ellison syndrome // *N. Engl. J. Med.* — 1999. — Vol. 341. — P. 635–644.

Norton J.A., Jensen R.T. Role of surgery in Zollinger-Ellison syndrome // *J. Am. Coll. Surg.* — 2007. — Vol. 205. — P. S34–S37.

Norton J.A., Venzon D.J., Berna M.J. et al. Prospective study of surgery for primary hyperparathyroidism (HPT) in multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1), and Zollinger-Ellison syndrome (ZES): Long-term outcome of a more virulent form of HPT // *Ann. Surg.* — 2008. — Vol. 247, N 3. — P. 501–510.

O'Toole D., Hentic O., Corcos O., Ruzniewski P. Chemotherapy for gastroenteropancreatic endocrine tumours // *Neuroendocrinology.* — 2004. — Vol. 80 (Suppl. 1). — P. 79–84.

Oberg K., Kvols L., Caplin M. et al. Consensus report on the use of somatostatin analogues for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system // *Ann. Oncol.* — 2004. — Vol. 15. — P. 966–973.

Oberg K. Advances in chemotherapy and biotherapy of endocrine tumors // *Curr. Opin. Oncol.* — 1998. — Vol. 10. — P. 58–65.

Oberstein P.E., Remotti H., Saif M.W. et al. Pancreatic neuroendocrine tumors: entering a new era // *JOP.* — 2012 Mar 10. — Vol. 13, N 2. — P. 169–173.

Osefo N., Ito T., Jensen R.T. Gastric acid hypersecretory states: recent insights and advances // *Curr. Gastroenterol. Rep.* — 2009 Dec. — Vol. 11, N 6. — P. 433–441.

Paganelli G., Zoboli S., Cremonesi M. et al. Receptor-mediated radiotherapy with ⁹⁰Y-DOTAD-Phe1-Tyr3-octreotide // *Eur. J. Nucl. Med.* — 2001. — Vol. 28. — P. 426–434.

Panzuto F., Di Francesco V., Iannicelli E. et al. Long-term clinical outcome of somatostatin analogues for treatment of progressive, metastatic, well-differentiated enteropancreatic endocrine carcinoma // *Ann. Oncol.* — 2006. — Vol. 17. — P. 461–466.

Pardali K., Moustakas A. Actions of TGF-beta as tumor suppressor and pro-metastatic factor in human cancer // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2007 Jan. — Vol. 1775, N 1. — P. 21–62.

Peghini P.L., Annibale B., Azzoni C. et al. Effect of chronic hypergastrinemia on human enterochromaffin-like cells: Insights from patients with sporadic gastrinomas // *Gastroenterology*. — 2002. — Vol. 123. — P. 68–85.

Peghini P.L., Iwamoto M., Raffeld M. et al. Overexpression of epidermal growth factor and hepatocyte growth factor receptors in a proportion of gastrinomas correlates with aggressive growth and lower curability // *Clin. Cancer Res.* — 2002 Jul. — Vol. 8, N 7. — P. 2273–2285.

Peng L., Schwarz R.E. Pancreatic neuroendocrine tumors: signal pathways and targeted therapies // *Curr. Mol. Med.* — 2013 Mar 1. — Vol. 13, N 3. — P. 333–339.

Plockinger U., Wiedenmann B. Management of metastatic endocrine tumours // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* — 2005. — Vol. 19. — P. 553–576.

Poisson A., Zablewska B., Gaudray P. Menin interacting proteins as clues toward the understanding of multiple endocrine neoplasia type 1 // *Cancer Lett.* — 2003. — Vol. 189. — P. 1–10.

Pritchard D.M. Zollinger-Ellison syndrome: still a diagnostic challenge in the 21st century? // *Gastroenterology*. — 2011 May. — Vol. 140, N 5. — P. 1380–1383.

Rang H.P., Dale M.M., Ritter J.M., Flower R.J. Rang and Dale's Pharmacology. — London: Churchill Livingstone, 2007. — 792 p.

Raymond E., Faivre S., Hammel P. et al. Sunitinib paves the way for targeted therapies in neuroendocrine tumors // *Target Oncol.* — 2009 Dec. — Vol. 4, N 4. — P. 253–254.

Rehfeld J.F., Friis-Hansen L., Goetze J.P. et al. The biology of cholecystokinin and gastrin peptides // *Curr. Top. Med. Chem.* — 2007. — Vol. 7, N 12. — P. 1154–1165.

Rindi G., Bordi C. Endocrine tumours of the gastrointestinal tract: aetiology, molecular pathogenesis and genetics // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* — 2005 Aug. — Vol. 19, N 4. — P. 519–534.

Romagosa C., Simonetti S., López-Vicente L. et al. p16(Ink4a) overexpression in cancer: a tumor suppressor gene associated with senescence and high-grade tumors // *Oncogene*. — 2011 May 5. — Vol. 30, N 18. — P. 2087–2097.

Roy P.K., Venzon D.J., Feigenbaum K.M. et al. Gastric secretion in Zollinger-Ellison syndrome. Correlation with clinical expression, tumor extent and role in diagnosis—a prospective NIH study of 235 patients and a review of 984 cases in the literature // *Medicine (Baltimore)*. — 2001 May. — Vol. 80, N 3. — P. 189–222.

Roy P.K., Venzon D.J., Shojamanesh H. et al. Zollinger-Ellison syndrome. Clinical presentation in 261 patients // *Medicine (Baltimore)*. — 2000 Nov. — Vol. 79, N 6. — P. 379–411.

Ruszniewski P., Laucournet H., Elouaer-Blanc L. et al. Long-acting somatostatin (SMS 201–995) in the management of Zollinger-Ellison syndrome: evidence for sustained efficacy // *Pancreas*. — 1988. — Vol. 3. — P. 145–152.

Sahani D.V., Bonaffini P.A., Fernández-Del Castillo C. et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: role of imaging in diagnosis and management // *Radiology*. — 2013 Jan. — Vol. 266, N 1. — P. 38–61.

Sato N., Sato M., Nakayama M. et al. Cell cycle regulation of chromatin binding and nuclear localization of human Cdc7–ASK kinase complex // *Gene Cell*. — 2003. — Vol. 8. — P. 451–463.

Schnepp R.W., Hou Z., Wang H. et al. Functional interaction between tumor suppressor menin and activator of S-phase kinase // *Cancer Res.* — 2004 Sep 15. — Vol. 64, N 18. — P. 6791–5796.

Serrano J., Goebel S.U., Peghini P.L. et al. Alterations in the p16INK4a/CDKN2A tumor suppressor gene in gastrinomas // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2000 Nov. — Vol. 85, N 11. — P. 4146–4156.

Shepherd J.J. The natural history of multiple endocrine neoplasia type 1. Highly uncommon or highly unrecognized? // *Arch. Surg.* — 1991 Aug. — Vol. 126, N 8. — P. 935–952.

Shida T., Kishimoto T., Furuya M. et al. Expression of an activated mammalian target of rapamycin (mTOR) in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors // *Cancer Chemother. Pharmacol.* — 2010 Apr. — Vol. 65, N 5. — P. 889–893.

Shojamanesh H., Gibril F., Louie A. et al. Prospective study of the antitumor efficacy of long-term octreotide treatment in patients with progressive metastatic gastrinoma // *Cancer.* — 2002. — Vol. 94. — P. 331–343.

Simon B., Lubomierski N. Implication of the INK4a/ARF locus in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumorigenesis // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* — 2004 Apr. — Vol. 1014. — P. 284–299.

Soga J., Yakuwa Y. The gastrinoma/Zollinger-Ellison syndrome: statistical evaluation of a Japanese series of 359 cases // *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* — 1998. — Vol. 5. — P. 77–85.

Stabile B.E., Morrow D.J., Passaro Jr E. The gastrinoma triangle: operative implications // *Am. J. Surg.* — 1984. — Vol. 147. — P. 25–31.

Sukhodolets K.E., Hickman A.B., Agarwal S.K. et al. The 32-kilodalton subunit of replication protein A interacts with menin, the product of the MEN1 tumor suppressor gene // *Mol. Cell. Biol.* — 2003. — Vol. 23. — P. 493–509.

Sundin A., Garske U., Orlefors H. Nuclear imaging of neuroendocrine tumours // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2007. — Vol. 21. — P. 69–85.

Sutliff V.E., Doppman J.L., Gibril F. et al. Growth of newly diagnosed, untreated metastatic gastrinomas and predictors of growth patterns // *J. Clin. Oncol.* — 1997. — Vol. 15. — P. 2420–2431.

Tan E.H., Tan C.H. Imaging of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors // *World J. Clin. Oncol.* — 2011 Jan 10. — Vol. 2, N 1. — P. 28–43.

ten Dijke P., Hill C.S. New insights into TGF- β -Smad signalling // *Trends Biochem. Sci.* — 2004. — Vol. 29. — P. 265–273.

Termanini B., Gibril F., Stewart C.A. et al. A prospective study of the effectiveness of low-dose omeprazole as initial therapy in Zollinger-Ellison syndrome // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 1996. — Vol. 10. — P. 61–71.

Tomassetti P., Campana D., Piscitelli L. et al. Treatment of Zollinger-Ellison syndrome // *World J. Gastroenterol.* — 2005 Sep 21. — Vol. 11, N 35. — P. 5423–5432.

Touzios J.G., Kiely J.M., Pitt S.C. et al. Neuroendocrine hepatic metastases: Does aggressive management improve survival? // *Ann. Surg.* — 2005. — Vol. 241. — P. 776–783.

Triponez F., Goudet P., Dosseh D. et al. Is surgery beneficial for MEN1 patients with small (≤ 2 cm), nonfunctioning pancreaticoduodenal endocrine tumor? An analysis of 65 patients from the GTE // *World J. Surg.* — 2006. — Vol. 30. — P. 654–662.

Van Eijck C.H., Lamberts S.W., Lemaire L.C. et al. The use of somatostatin receptor scintigraphy in the differential diagnosis of pancreatic duct cancers and islet cell tumors // *Ann. Surg.* — 1996. — Vol. 224. — P. 119–124.

Wang Y., Ozawa A., Zaman S. et al. The tumor suppressor protein menin inhibits AKT activation by regulating its cellular localization // *Cancer Res.* — 2011 Jan 15. — Vol. 71, N 2. — P. 371–382.

Weber H.C., Venzon D.J., Jensen R.T., Metz D.C. Studies on the interrelation between Zollinger-Ellison syndrome, *Helicobacter pylori* and proton pump inhibitor therapy // *Gastroenterology*. — 1997. — Vol. 112. — P. 84–91.

Weber H.C., Venzon D.J., Lin J.T. et al. Determinants of metastatic rate and survival in patients with Zollinger-Ellison syndrome: A prospective long-term study // *Gastroenterology*. — 1995. — Vol. 108. — P. 1637–1649.

Welage L.S., Berardi R.R. Evaluation of omeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole in the treatment of acid-related diseases // *J. Am. Pharm. Assoc.* — 2000. — Vol. 40. — P. 52–62.

Wiedmann M.W., Mössner J. Safety and efficacy of sunitinib in patients with unresectable pancreatic neuroendocrine tumors // *Clin. Med. Insights Oncol.* — 2012. — Vol. 6. — P. 381–393.

Wieduwilt M.J., Moasser M.M. The epidermal growth factor receptor family: biology driving targeted therapeutics // *Cell. Mol. Life Sci.* — 2008 May. — Vol. 65, N 10. — P. 1566–1584.

Yang Y., Hua X. In search of tumor suppressing functions of menin // *Mol. Cell. Endocrinol.* — 2007. — Vol. 265–266. — P. 34–41.

Yao X., Forte J.G. Cell biology of acid secretion by the parietal cell // *Annu. Rev. Physiol.* — 2003. — Vol. 65. — P. 103–131.

Yu F., Venzon D.J., Serrano J. et al. Prospective study of the clinical course, prognostic factors and survival in patients with longstanding Zollinger-Ellison syndrome // *J. Clin. Oncol.* — 1999. — Vol. 17. — P. 615–630.

Zhang L., Smyrk T.C., Oliveira A.M. et al. KIT is an independent prognostic marker for pancreatic endocrine tumors: a finding derived from analysis of islet cell differentiation markers // *Am. J. Surg. Pathol.* — 2009 Oct. — Vol. 33, N 10. — P. 1562–1569.

Zhou R., Cao X., Watson C. et al. Characterization of protein kinase A-mediated phosphorylation of ezrin in gastric parietal cell activation // *J. Biol. Chem.* — 2003 Sep 12. — Vol. 278, N 37. — P. 35651–35659.

Zhuang Z., Vortmeyer A.O., Pack S. et al. Somatic mutations of the MEN1 tumor suppressor gene in sporadic gastrinomas and insulinomas // *Cancer Res.* — 1997. — Vol. 57. — P. 4682–4686.

Zollinger R.M., Ellison E.H. Primary peptic ulcerations of the jejunum associated with islet cell tumors of the pancreas // *Ann. Surg.* — 1955 Oct. — Vol. 142, N 4. — P. 709–723.

9.5. ГИПЕРТРОФИЧЕСКАЯ ГАСТРОПАТИЯ. БОЛЕЗНЬ МЕНЕТРИЕ

По современным представлениям, БМ — это редкое заболевание желудка неизвестной этиологии, характеризующееся выраженной гипертрофией СОЖ (гиперпластическая гастропатия) (Василенко В.Х., Гребенев А.Л., 1981; Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л., 2008; Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., 2009; Lee E.L., Feldman M., 2010; Coffey R.J. Jr, Tanksley J., 2012). Заболевание впервые было описано французским патологоанатомом Пьером Менетрие (рис. 9.14) в 1888 г. Менетрие описал признаки гипертрофии СОЖ с полиповидными и листовидными полиаденоматозными изменениями, выявленными в серии аутопсий при исследовании дна и тела желудка, образно сравнив утолщенные

складки СОЖ с мозговыми извилинами. Впоследствии описанные патологические изменения СОЖ стали классическими патоморфологическими признаками болезни, которая получила имя своего первооткрывателя. БМ имеет ряд синонимов: «гигантский гипертрофический гастрит», «гигантоскладочный гастрит», а также «гипопротеинемическая гипертрофическая гастропатия» (Lee E.L., Feldman M., 2010; Wolfsen H.C. et al., 2010).

Истинная распространенность и заболеваемость БМ неизвестна. К настоящему времени в литературе описано более 300 случаев данной патологии (Lee E.L., Feldman M., 2010). Примерно 75% пациентов с БМ — мужчины (Rich A. et al., 2010). БМ наиболее характерна для взрослой популяции, однако может выявляться и у детей (Coffey R.J. Jr, Tanksley J., 2012; Gandhi M., 2001). Средний возраст дебюта заболевания приходится на 30–60 лет (Coffey R.J. Jr, Tanksley J., 2012; Gandhi M., 2001; Rich A. et al., 2010; Scharschmidt B., 1977).

На настоящий момент этиология БМ остается неизвестной. Большинство специалистов склоняются к тому, что данная патология является приобретенной и не имеет определенной генетической детерминированности (Lee E.L., Feldman M., 2010; Wolfsen H.C. et al., 2010). С другой стороны, случаи документального выявления БМ у сиблингов могут предполагать наличие генетических изменений в развитии рассматриваемой патологии (Ibattola C. et al., 2003).

В качестве основных причинных факторов развития БМ в настоящее время рассматривается инфекция *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) и ЦМВ-поражение (Lee E.L., Feldman M., 2010; Cho J.R. et al., 2001; Kawasaki M. et al., 1997). И хотя причинно-следственная связь между данными инфекционными агентами и развитием БМ на современном этапе развития молекулярной биологии и патофизиологии остается неочевидной, случаи разрешения симптоматики при проведении ЭТ *H. pylori* и ЦМВ демонстрируют возможную роль этих факторов в патогенезе (Kawasaki M. et al., 1997; Hoffer V. et al., 2003).

В целом показано, что ЦМВ инфекция наиболее часто ассоциируется с педиатрической формой БМ. В различных выборках от 70 до 77% детей с БМ имеют сочетанную ЦМВ-инфекцию (Gandhi M. et al., 2001; Occena R.O. et al., 1993; Megged O., Schlesinger Y., 2008). В свою очередь, ряд ретроспективных исследований взрослой популяции больных с БМ продемонстрировал высокое инфицирование *H. pylori* (до 90%), менее характерное для педиатрической практики (Bayerdörffer E. et al., 1993; Herz R. et al., 1992; Bayerdörffer E. et al., 1994). Стоит отметить, что в настоящее время существуют три документированных случая коинфекции *H. pylori* и ЦМВ у детского контингента паци-



Рис. 9.14. Пьер-Эжен Менетрие (1859–1935)

ентов. При этом во всех случаях эрадикация *H. pylori* приводила к регрессу заболевания, что позволило специалистам сделать вывод о превалирующей роли инфекции *H. pylori* в генезе БМ (Tokuhara D. et al., 2007; Iwama I. et al., 2010; Yoo Y. et al., 2013).

Результаты исследований последних десятилетий показали, что важным звеном патогенеза БМ является повышенная выработка TGF α (Barnard J.A. et al., 1995; Dempsey P.J. et al., 1992). Локальная гиперэкспрессия TGF α в слизистой оболочке желудка при проведении иммуногистохимического исследования наблюдается практически во всех документированных случаях БМ (Rich A. et al., 2010; Bluth R.F. et al., 1955). При этом в рамках БМ гиперэкспрессия данного фактора не наблюдается в других тканях тела человека (Coffey R.J. et al., 2007).

Роль TGF- α в генезе БМ подчеркивается экспериментальными исследованиями на трансгенных мышах, у которых гиперпродукция TGF α в ткани желудка ассоциировалась с развитием всех основных признаков заболевания (Dempsey P.J. et al., 1992; Coffey R.J. et al., 2007; Guglietta A. et al., 1994; Jorissen R.N. et al., 2003):

- фовеолярная гиперплазия;
- повышенная выработка муцинов;
- снижение числа главных и париетальных клеток в железах желудка;
- снижение выработки СК.

На молекулярном уровне патогенетическое действие TGF- α опосредуется через рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) (Jorissen R.N. et al., 2003). Данный трансмембранный рецептор обладает тирозин-киназной активностью. Связывание TGF α в качестве лиганда с EGFR приводит к конформационной модификации в виде димеризации рецептора и последующей реакции фосфорилирования тирозиновых остатков интрацеллюлярного домена с инициацией путей внутриклеточной сигнальной трансдукции (MAPK и PI3K-АКТ-mTOR) (Blume-Jensen P., Hunter T., 2001; Kanwar J.R. et al., 2013). Активация пути MAPK ассоциирована с пролиферацией клеточных линий, в свою очередь, активация пути PI3K-АКТ-mTOR приводит к несостоятельности апоптоза, а следовательно, к повышенному риску малигнизации (рис. 9.15) (Coffey R.J. et al., 2007; Kanwar J.R. et al., 2013; Linggi B., Carpenter G., 2006). Ввиду чего с позиций молекулярной медицины существует довод рассматривать БМ как предраковое состояние (Toubia N., Schubert M.L., 2008).

Важно подчеркнуть, что основной молекулярный дефект, приводящий к локальной гиперпродукции TGF α , до сих пор неизвестен (Coffey R.J. Jr, Tanksley J., 2012; Coffey R.J. et al., 2007). В настоящее время связь предполагаемых причинных факторов БМ (*H. pylori*, ЦМВ) с гиперпродукцией TGF- α и повышенной активацией EGFR остается малоизученной. Ряд недавних исследований (2007, 2013, 2014) продемонстрировал, что *H. pylori* может индуцировать повышение экспрессии EGFR в клетках, однако достоверные связи данного микроорганизма и гиперэкспрессии TGF- α в слизистой оболочке желудка отсутствуют (Keates S. et al., 2007; Kim J. et al., 2013; Chaturvedi R. et al., 2014). С другой стороны, представляют интерес данные, что ЦМВ при инфи-

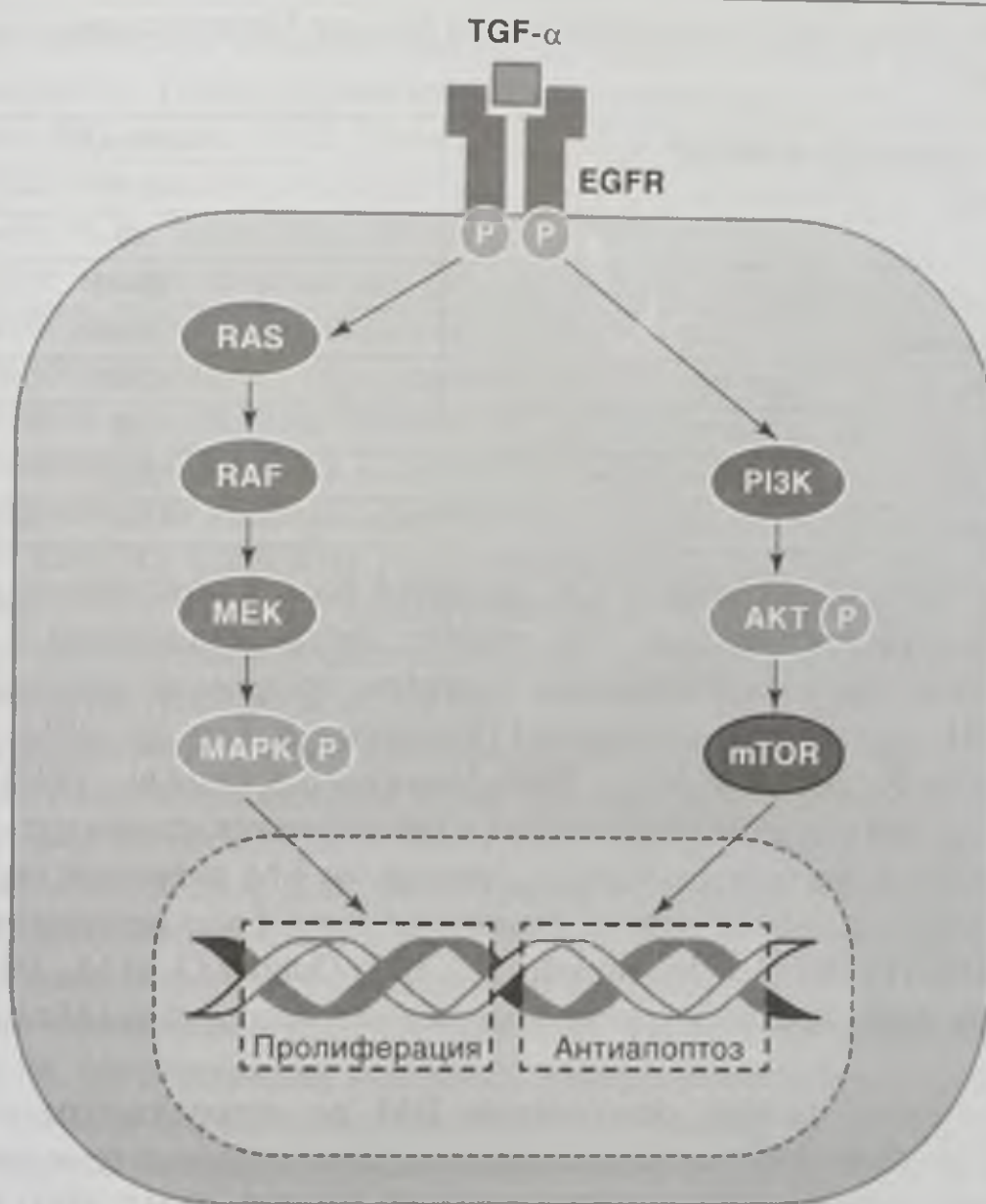


Рис. 9.15. Основные пути внутриклеточной сигнальной трансдукции, ассоциированные с активацией EGFR

цировании клетки способен взаимодействовать с EGFR, активируя внутриклеточные пути сигнальной трансдукции данного рецептора (Wang X. et al., 2003). В целом эти данные подчеркивают возможную этиологическую роль ЦМВ в генезе педиатрической формы БМ.

В целом клинические признаки БМ эквивалентны как для педиатрической, так и для взрослой практики, однако для этих групп характерно наличие соответствующих вариантов естественного течения заболевания (Lee E.L., Feldman M., 2010; Occena R.O. et al., 1993; Lim Y.J. et al., 2000):

- острое начало с последующим саморазрешением (характерно для педиатрической практики, для детей младше 10 лет);
- постепенное (реже острое) начало с последующим прогрессированием (большинство случаев из взрослой практики).

Клиническая картина БМ не является специфичной (табл. 9.8). С другой стороны, характерное мозаичное сочетание основных симптомов дает возможность клиницисту предполагать данный диагноз зачастую еще до этапа лабораторно-инструментального обследования (Coffey R.J. Jr, Tanksley J., 2012; Rich A. et al., 2010; Scharschmidt B., 1977; Toubia N., Schubert M.L., 2008).

Таблица 9.8. Основные клинические проявления болезни Менетрие (сводные литературные данные)

Клиническое проявление	Частота, %
Боль в эпигастрии	48–74
Тошнота	40
Рвота	38–48
Периферические отеки	38–44
Потеря массы тела	32–45
Анемия	28
Диарея	10–12
Раннее насыщение	4

Наиболее частым симптомом БМ является боль в эпигастрии, выявляющаяся у большинства больных, что требует дифференцировки с заболеваниями желудка, сопровождающимися болевым синдромом (функциональная диспепсия, ЯБ, опухолевая патология) (Ивашкин В.Т. и др., 2012; Rich A. et al., 2010; Toubia N., Schubert M.L., 2008; Meuwissen S.G. et al., 1992). Как правило, боли при БМ сопутствуют тошнота и рвота (может возникнуть на высоте болей). Важным и достаточно частым признаком БМ являются периферические отеки, обусловленные гипоальбуминемией на фоне повышения проницаемости СОЖ (Coffey R.J. Jr, Tanksley J., 2012; Oderda G. et al., 1990). Также для БМ характерно прогрессирующее снижение массы тела (Meuwissen S.G. et al., 1992).

В литературных данных осложнения БМ не четко конкретизированы. Явные ЖКК на фоне БМ редки, однако возможны скрытые геморрагии, проявляющиеся вторичной гипохромной анемией (Rich A. et al., 2010). Возможна повышенная частота тромбозов, обусловленная снижением объема циркулирующей крови (Coffey R.J. et al., 2007).

В настоящее время БМ принято характеризовать как предраковое заболевание желудка, хотя истинный потенциал малигнизации неизвестен (Ракитин Б.В., 2014; Lee E.L., Feldman M., 2010). Так, в серии наблюдений выявлена ассоциация БМ с последующим развитием РЖ примерно у 15% больных (Ракитин Б.В., 2014; Chusid E.L. et al., 1964; Saadia B. et al., 2005). С другой стороны, ввиду низкого методологического качества данных наблюдений (отсутствие адекватной гистологической верификации диагноза и длительного периода проспективного наблюдения) ряд авторов сомневаются в данной взаимосвязи (Wolfsen H.C. et al., 1993).

Ввиду отсутствия патогномичных признаков БМ представляется клинико-морфологическим диагнозом. Диагноз «БМ» базируется на совокупности клинических, эндоскопических и гистологических критериев. Наиболее состоятелен диагноз «БМ» при одновременном наличии следующих признаков (Coffey R.J. Jr, Tanksley J., 2012; Toubia N., Schubert M.L., 2008):

- диффузно увеличенные складки слизистой оболочки в теле желудка;
- фовеолярная гиперплазия и железистая атрофия с пониженным количеством париетальных и главных клеток;
- гипоальбуминемия и периферические отеки.

В биохимическом анализе сыворотки крови наиболее выраженным признаком является гипоальбуминемия, выявляющаяся у 20–100% пациентов (Meuwissen S.G. et al., 1992; Fieber S.S., Rickert R.R., 1981). Уровни сывороточного гастрина плазмы крови, как правило, находятся в пределах нормы (Komorowski R.A., Caya J.G., 1991).

Суточное мониторирование pH желудка, а также исследование базального уровня желудочной секреции позволяет выявить в большом проценте случаев гипохлоргидрию, обусловленную уменьшением массы париетальных клеток СОЖ (Coffey R.J. Jr, Tanksley J., 2012; Toubia N., Schubert M.L., 2008).

Рентгенография желудка с двойным контрастированием позволяет выявить сосредоточение толстых извилистых складок, значительно выступающих в просвет желудка (дефекты наполнения неправильной формы) (Lee E.L., Feldman M., 2010). При КТ органов брюшной полости можно выявить эквивалентную картину: диффузное утолщение желудочных стенок без признаков лимфаденопатии (Rich A. et al., 2010).

Характерным визуальным признаком БМ при проведении ЭГДС является выявление утолщенных складок СОЖ (преимущественно в теле органа), принимающих вид «мозговых извилин» (рис. 9.16 на цветной вклейке) (Lee E.L., Feldman M., 2010; Rich A. et al., 2010; Toubia N., Schubert M.L., 2008). Слизистая может обладать повышенной контактной ранимостью, нередко наблюдаются эрозивные изменения (Meuwissen S.G. et al., 1992).

Ведущее значение в диагностике БМ отводится биопсии «через всю толщу» СОЖ (расширенная биопсия). Микроскопические изменения СОЖ при БМ главным образом выражаются в изменении количественного соотношения клеток эпителия фовеолярного типа и клеток собственных желез желудка (Coffey R.J. Jr, Tanksley J., 2012; Rich A. et al., 2010; Coffey R.J. et al., 2007). Оригинальный рисунок Пьера Менетрие демонстрирует нам основные микроскопические особенности рассматриваемой патологии (рис. 9.17): фовеолярная гиперплазия (гиперплазия поверхностных слизистых клеток) и железистая атрофия (снижение количества париетальных и главных клеток) (Lee E.L., Feldman M. 2010; Ménétrier P., 1888; Toubia N., Schubert M.L., 2008). Также для БМ характерна кистозная дилатация желудочных ямок (Rich A. et al., 2010; Coffey R.J. et al., 2007). Менее характерными признаками являются отечная собственная пластинка слизистой оболочки с признаками интраэпителиальной лимфоцитарной инфильтрации (Toubia N., Schubert M.L. 2008). В нескольких случаях была отмечена эозинофильная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки (Chouraqui J.P. et al., 1981; Schroder J.S., 1961). Детальное морфологическое изучение биоптата позволяет также дифференцировать БМ от доброкачественных и злокачественных новообразований желудка (Coffey R.J. Jr, Tanksley J., 2012; Rich A. et al., 2010; Coffey R.J. et al., 2007).

В плане дифференциальной диагностики в первую очередь должны исключаться другие гиперпластические процессы СОЖ: СЗЭ и гиперпластическая гиперсекреторная гастропатия (Lee E.L., Feldman M., 2010; Rich A. et al., 2010; Baker A. et al., 1986). Оба данных состояния ассоциированы с выраженной гиперсекрецией СК, ввиду чего исследования КФЖ могут играть ключевое значение (Toubia N., Schubert M.L., 2008; Маев И.В. и др., 2014).

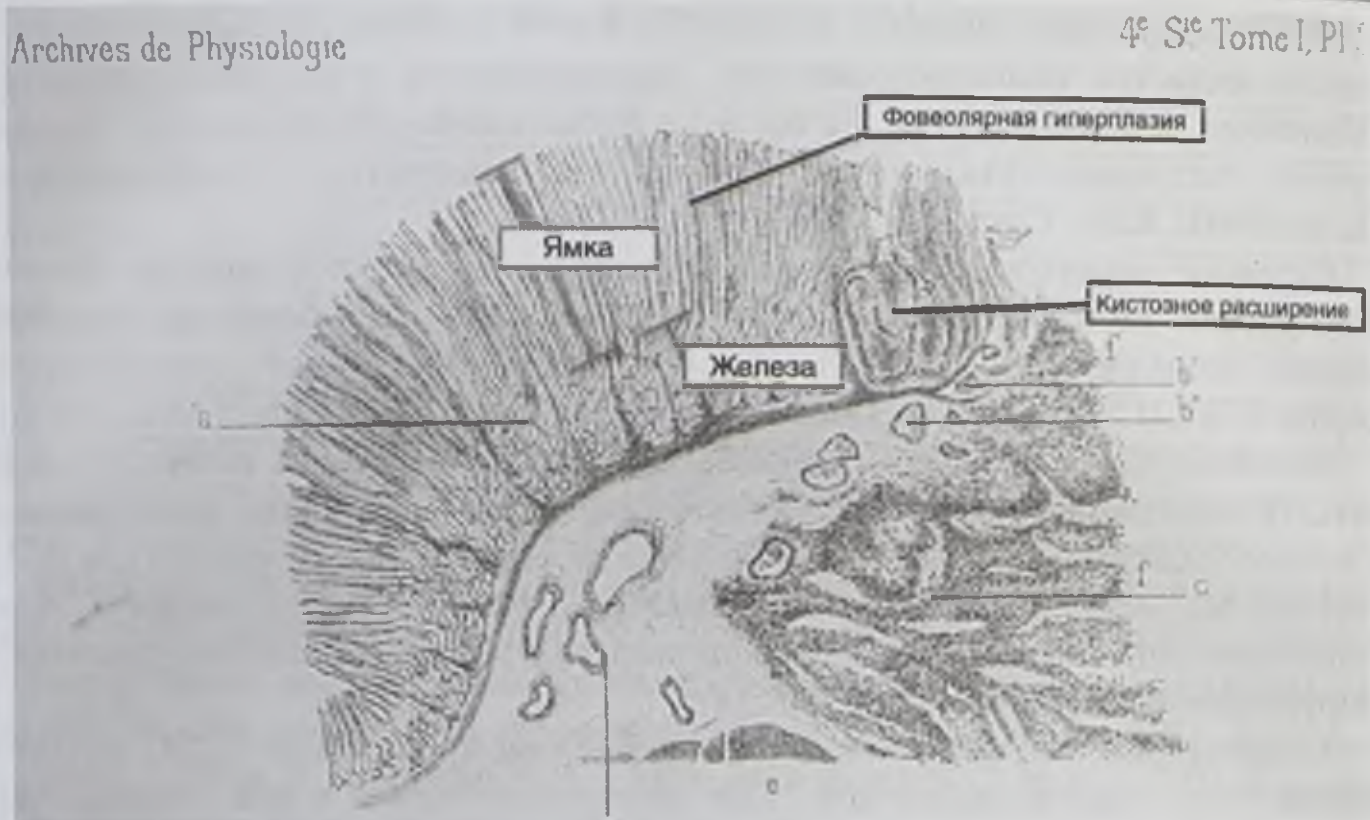


Рис. 9.17. Оригинальный рисунок Пьера Менетрие, демонстрирующий основные микроскопические особенности рассматриваемой патологии [Ménétrier P. Des polyadenomes gastriques et leur rapport avec le cancer de l'estomac. Arch Physiol Norm Pathol. 1888; 1: 236–62]

Лечение. Оптимальный метод лечения БМ, ввиду крайней редкости данной патологии, не определен (Lee E.L., Feldman M., 2010).

Педиатрическая форма БМ, как правило, характеризуется спонтанным разрешением и обычно не требует специфического лечения (Coffey R.J. Jr, Tanksley J., 2012; Gandhi M. et al., 2001; Toubia N., Schubert M.L., 2008). В этом случае терапия носит поддерживающий характер с назначением высокобелковой диеты, ограничением потребления жидкости, а также применением диуретиков и инфузий альбумина по показаниям (Son K.H. et al., 2012). В случае ЦМВ-поражения на фоне отсутствия спонтанного саморазрешения на протяжении 4–6 нед от манифестации заболевания целесообразно применение ганцикловира (Hoffer V. et al., 2003). Коинфекция ЦМВ + *H. pylori* эрадикация последнего может иметь терапевтический эффект (Tokuhara D. et al., 2007; Iwama I. et al., 2010; Yoo Y. et al., 2013). В целом эрадикация инфекции *H. pylori* может считаться основной рекомендацией по лечению БМ у взрослых пациентов (Yoo Y. et al., 2013). Данная тактика позволяет добиться регрессии заболевания в значимой части документированных случаев, что значимо и требует дальнейшего исследования (Kawasaki M. et al., 1997; Bayerdörffer E. et al., 1994; Toubia N., Schubert M.L., 2008; Lee S.Y., 2012).

В литературе также описаны случаи успешного применения антихолинергических препаратов, H_2 -блокаторов и ингибиторов протонной помпы в лечении пациентов с БМ, однако доказательная база таких рекомендаций очень ограничена (Coffey R.J. Jr, Tanksley J., 2012; Meuwissen S.G. et al., 1992; Kelly D.G. et al., 1982). К настоящему времени также накопился ряд случаев, демонстрирующих эффективность октреотида в терапии БМ (Yeaton P., Frierson H., 1993; Green B.T., Branch M.S., 2004; Rothenberg M. et al., 2009).

С учетом значимой патогенетической роли гиперпродукции TGF α и повышенной активации EGFR для лечения БМ был предложен препарат таргетного действия — цетуксимаб (Burdick J.S. et al., 2000). Цетуксимаб представляет собой рекомбинантные химерные моноклональные антитела к EGFR, которые, связываясь с последним, блокируют его активацию (Bou-Assaly W., Mukherji S., 2010). В недавно завершеном неконтролируемом исследовании цетуксимаб показал свою эффективность в лечении БМ (Fiske W.H. et al., 2009). В исследование было включено 7 пациентов с клинико-морфологически верифицированным диагнозом БМ и длительностью анамнеза от 6 мес. ассоциируемой с рефрактерностью к другим методам лечения (кандидаты на проведение резекции желудка). По завершении месячного курса терапии цетуксимабом у всех пациентов отмечалась статистически значимая положительная динамика клинических и лабораторно-инструментальных показателей (масса париетальных клеток, желудочное кислотообразование). При этом в дальнейшем при пролонгации лечения у 4 больных удалось добиться частичной или полной гистологической ремиссии (Fiske W.H. et al., 2009).

Частичная или полная резекция желудка рекомендуется пациентам с прогрессирующим и рефрактерным к консервативной терапии течением БМ. Как правило, показаниями к хирургическому вмешательству являются частые ЖКК, а также тяжелая рефрактерная гипопропротеинемия (Lee E.L., Feldman M., 2010; Toubia N., Schubert M.L., 2008).

Таким образом, несмотря на то что БМ не относится к широко распространенной патологии, знание о данной нозологической единице актуально для ее своевременного распознавания. Решающее значение в верификации данного диагноза имеет совокупность клинико-морфологических критериев, позволяющих своевременно поставить диагноз и провести адекватную состоянию терапию.

ЛИТЕРАТУРА

- Болезни пищевода и желудка: Краткое практическое руководство / В.Т. Ивашкин, А.А. Шептулин. — М.: МЕДпресс-информ, 2009. — 176 с.
- Василенко В.Х., Гребенев А.Л. Болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. — М.: Медицина, 1981. — 341 с.
- Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л. Гастроэнтерология: Национальное руководство. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 754 с.
- Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Лапина Т.Л., и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2012. — Т. 22, № 3. — С. 80–92.
- Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Баркалова Е.В. Эволюция клинических представлений о синдроме Золлингера–Эллисона // Тер. арх. — 2014. — № 2. — С. 82–89.
- Ракитин Б.В. Заметки с конференции «Желудок 2014. Хронический гастрит — это не «просто гастрит». — М., 20 февраля 2014 г. / www.gastroscan.ru. 2014.
- Baker A., Volberg F., Sumner T., Moran R. Childhood Menetrier's disease: four new cases and discussion of the literature // Gastrointest. Radiol. — 1986. — Vol. 11. — P. 131–134.

Barnard J.A., Beauchamp R.D., Russell W.E. et al. Epidermal growth factor-related peptides and their relevance to gastrointestinal pathophysiology // *Gastroenterology*. — 1995. — Vol. 108. — P. 564–580.

Bayerdörffer E., Ritter M.M., Hatz R. et al. Menetrier's disease and *Helicobacter pylori* // *N. Engl. J. Med.* — 1993. — Vol. 329, N 1. — P. 60.

Bayerdörffer E., Ritter M.M., Hatz R. et al. Healing of protein losing hypertrophic gastropathy by eradication of *Helicobacter pylori* — is *Helicobacter pylori* a pathogenic factor in Menetrier's disease? // *Gut*. — 1994. — Vol. 35. — P. 701–704.

Blume-Jensen P., Hunter T. Oncogenic kinase signalling // *Nature*. — 2001. — Vol. 411. — P. 355–365.

Bluth R.F., Carpenter H.A., Pittelkow M.R. et al. Immunolocalization of transforming growth factor-alpha in normal and diseased human gastric mucosa // *Hum. Pathol.* — 1995. — Vol. 26. — P. 1333–1340.

Bou-Assaly W., Mukherji S. Cetuximab (erbitux) // *AJNR Am. J. Neuroradiol.* — 2010. — Vol. 31, N 4. — P. 626–627.

Burdick J.S., Chung E., Tanner G. et al. Treatment of Menetrier's disease with a monoclonal antibody against the epidermal growth factor receptor // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — Vol. 343. — P. 1697–1701.

Chaturvedi R., Asim M., Piazuelo M.B. et al. Activation of EGFR and ERBB2 by *Helicobacter pylori* Results in Survival of Gastric Epithelial Cells with DNA Damage // *Gastroenterology*. — 2014. pii: S0016–5085(14)00192–9.

Cho J.R., Kang S.K., Kim Y.H., Choe Y.H. A case of Menetrier's disease associated with cytomegalovirus infection // *J. Korean Pediatr. Soc.* — 2001. — Vol. 44. — P. 1197–1200.

Chouraqui J.P., Roy C.C., Brochu P. et al. Menetrier's disease in children: report of a patient and review of sixteen other cases // *Gastroenterology*. — 1981. — Vol. 80, N 5. — Pt 1. — P. 1042–1047.

Chusid E.L., Hirsch R.L., Colcher H. et al. Spectrum of hypertrophic gastropathy; Giant rugal folds, polyposis and carcinoma of the stomach — case report and review of the literature // *Arch. Intern. Med.* — 1964. — Vol. 114. — P. 621.

Coffey R.J. Jr, Tanksley J. Pierre Menetrier and his disease // *Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc.* — 2012. — Vol. 123. — P. 126–133.

Coffey R.J., Washington M.K., Corless C.L., Heinrich M.C. Menetrier disease and gastrointestinal stromal tumors: hyperproliferative disorders of the stomach // *J. Clin. Invest.* — 2007. — Vol. 117. — P. 70–80.

Dempsey P.J., Goldenring J.R., Soroka C.J. et al. Possible role of transforming growth factor alpha in the pathogenesis of Menetrier's disease: supportive evidence from humans and transgenic mice // *Gastroenterology*. — 1992. — Vol. 103. — P. 1950–1963.

Fieber S.S., Rickert R.R. Hyperplastic gastropathy. Analysis of 50 selected cases from 1955–1980 // *Am. J. Gastroenterol.* — 1981. — Vol. 76. — P. 321.

Fiske W.H., Tanksley J., Nam K.T. et al. Efficacy of cetuximab in the treatment of Menetrier's disease // *Sci. Transl. Med.* — 2009. — Vol. 1. — P. 8ra18.

Gandhi M., Nagashree S., Murthy V. et al. Menetrier's disease // *Indian J. Pediatr.* — 2001. — Vol. 68, N 7. — P. 685–686.

Green B.T., Branch M.S. Menetrier's disease treated with octreotide long-acting release // *Gastrointest. Endosc.* — 2004. — Vol. 60, N 6. — P. 1028–1029.

Guglietta A., Lesch C.A., Romano M. et al. Effect of transforming growth factor-alpha on gastric acid secretion in rats and monkeys // *Dig. Dis. Sci.* — 1994. — Vol. 39. — P. 177–182.

Herz R., Lombardi E., Wipping F. et al. *Helicobacter pylori*-associated hypertrophic gastritis. Imitation of Menetrier's disease // Fortschr. Med. — 1992. — Vol. 110, N 4. — P. 37–40.

Hoffer V., Finkelstein Y., Balter J. et al. Ganciclovir treatment in Menetrier's disease // Acta Paediatr. — 2003. — Vol. 92. — P. 983–985.

Ibarrola C., Rodriguez-Pinilla M., Valiño C. et al. An unusual expression of hyperplastic gastropathy (Menetrier type) in twins // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2003. — Vol. 15, N 4. — P. 441–445.

Iwama I., Kagimoto S., Takano T. et al. Case of pediatric Menetrier disease with cytomegalovirus and *Helicobacter pylori* co-infection // Pediatr. Int. — 2010. — Vol. 52. — P. e200–e203.

Jorissen R.N., Walker F., Pouliot N. et al. Epidermal growth factor receptor: mechanisms of activation and signalling // Exp. Cell Res. — 2003. — Vol. 284, N 1. — P. 31–53.

Kanwar J.R., Kamalapuram S.K., Kanwar R.K. Survivin signaling in clinical oncology: a multifaceted dragon // Med. Res. Rev. — 2013. — Vol. 33, N 4. — P. 765–789.

Kawasaki M., Hizawa K., Aoyagi K. et al. Menetrier's disease associated with *Helicobacter pylori* infection: resolution of enlarged gastric folds and hypoproteinemia after antibacterial treatment // Am. J. Gastroenterol. — 1997. — Vol. 92. — P. 1909–1912.

Keates S., Keates A.C., Katchar K. et al. *Helicobacter pylori* induces up-regulation of the epidermal growth factor receptor in AGS gastric epithelial cells // J. Infect. Dis. — 2007. — Vol. 196, N 1. — P. 95–103.

Kelly D.G., Miller L.J., Malagelada J.R. et al. Giant hypertrophic gastropathy (Ménétrier's disease): pharmacologic effects on protein leakage and mucosal ultrastructure // Gastroenterology. — 1982. — Vol. 83, N 3. — P. 581–589.

Kim J., Kim N., Park J.H. et al. The effect of *Helicobacter pylori* on epidermal growth factor receptor-induced signal transduction and the preventive effect of celecoxib in gastric cancer cells // Gut Liver. — 2013. — Vol. 7, N 5. — P. 552–559.

Komorowski R.A., Caya J.G. Hyperplastic gastropathy. Clinical correlations // Am. J. Surg. Pathol. — 1991. — Vol. 15, N 6. — P. 577–585.

Lee E.L., Feldman M. Gastritis and gastropathies // Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 9th ed. / Eds M. Feldman, L.S. Friedman, L.J. Brandt. — Philadelphia, Pa: Saunders; Elsevier, 2010. — Ch. 51.

Lee S.Y. Future candidates for indications of *Helicobacter pylori* eradication: do the indications need to be revised? // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2012. — Vol. 27, N 2. — P. 200–211.

Lim Y.J., Rhee P.L., Kim Y.H. et al. Clinical features of Menetrier's disease in Korea // Korean J. Gastrointest. Endosc. — 2000. — Vol. 21. — P. 909–916.

Linggi B., Carpenter G. ErbB receptors: new insights on mechanisms and biology // Trends Cell Biol. — 2006. — Vol. 16. — P. 649–656.

Megged O., Schlesinger Y. Cytomegalovirus-associated protein-losing gastropathy in childhood // Eur. J. Pediatr. — 2008. — Vol. 167. — P. 1217–1220.

Ménétrier P. Des polyadenomes gastriques et leur rapport avec le cancer de l'estomac // Arch. Physiol. Norm. Pathol. — 1888. — Vol. 1. — P. 236–262.

Meuwissen S.G., Ridwan B.U., Hasper H.J., Innemee G. Hypertrophic protein-losing gastropathy. A retrospective analysis of 40 cases in The Netherlands. The Dutch Menetrier Study Group // Scand. J. Gastroenterol. Suppl. — 1992. — Vol. 194. — P. 1–7.

Occena R.O., Taylor S.F., Robinson C.C., Sokol R.J. Association of cytomegalovirus with Menetrier's disease in childhood: report of two new cases with a review of literature // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 1993. — Vol. 17. — P. 217–224.

Oderda G., Cinti S., Cangioti A.M. et al. Increased tight junction width in two children with Menetrier's disease // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 1990. — Vol. 11, N 1. — P. 123–127.

Rich A., Toro T.Z., Tanksley J. et al. Distinguishing Menetrier's disease from its mimics // *Gut.* — 2010. — Vol. 59, N 12. — P. 1617–24.

Rothenberg M., Pai R., Stuart K. Successful use of octreotide to treat Menetrier's disease: a rare cause of abdominal pain, weight loss, edema, and hypoalbuminemia // *Dig. Dis. Sci.* — 2009. — Vol. 54, N 7. — P. 1403–1407.

Saadia B., Salna B.H., Mohamed J. et al. Menetrier's disease and gastric carcinoma // *Tunis Med.* — 2005. — Vol. 83, N 8. — P. 499–502.

Scharschmidt B. The natural history of hypertrophic gastropathy (Menetrier's disease). Report of a case with 16 year follow-up and review of 120 cases from the literature // *Am. J. Med.* — 1977. — Vol. 63. — P. 644–662.

Schroder J.S. Protein-losing gastroenteropathy: case report of Menetrier's disease and suggested etiology // *South. Med. J.* — 1961. — Vol. 54. — P. 249–252.

Son K.H., Kwak J.J., Park J.O. A case of cytomegalovirus-negative Menetrier's disease with eosinophilia in a child // *Korean J. Pediatr.* — 2012. — Vol. 55, N 8. — P. 293–296.

Tokuhara D., Okano Y., Asou K. et al. Cytomegalovirus and *Helicobacter pylori* co-infection in a child with Menetrier disease // *Eur. J. Pediatr.* — 2007. — Vol. 166. — P. 63–65.

Toubia N., Schubert M.L. Menetrier's disease // *Curr. Treat. Options Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 11. — P. 103–108.

Wang X., Huong S.M., Chiu M.L. et al. Epidermal growth factor receptor is a cellular receptor for human cytomegalovirus // *Nature.* — 2003. — Vol. 424, N 6947. — P. 456–461.

Wolfsen H.C., Carpenter H.A., Talley N.J. Menetrier's disease: a form of hypertrophic gastropathy or gastritis? // *Gastroenterology.* — 1993. — Vol. 104. — P. 1310–1319.

Yeaton P., Frierson H. Octreotide reduces enteral protein losses in Menetrier's disease // *Am. J. Gastroenterol.* — 1993. — Vol. 88, N 1. — P. 95–98.

Yoo Y., Lee Y., Lee Y.M., Choe Y.H. Co-infection with cytomegalovirus and *Helicobacter pylori* in a child with Menetrier's disease // *Pediatr. Gastroenterol. Hepatol. Nutr.* — 2013. — Vol. 16, N 2. — P. 123–126.

Глава 10

Язвенная болезнь

10.1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ

Под ЯБ принято считать заболевание, характеризующееся образованием язвенного дефекта в стенке желудка или ДПК, распространяющегося за пределы мышечной пластинки слизистой оболочки (Tytgat G. N. J., 2011) (см. рис. 10.1 на цветной вклейке). Язвенный дефект, как правило, единичный, локализуется главным образом¹ в луковице ДПК, желудка или одновременно в обоих органах (Chugh T. et al., 2011). Заболевание отличается хронически-рецидивирующим течением с чередованием периодов обострений и ремиссий, причем обострения носят выраженный сезонный (весна, осень) характер. Важной особенностью течения ЯБ является возможность развития опасных для жизни осложнений (желудочно-кишечное кровотечение, перфорация язвенного дефекта, малигнизация язвы, развитие рубцового стеноза пилородуоденальной области). В своем течении ЯБ не ограничивается поражением желудка и ДПК, нарушая их структуру и функцию, вначале моторную, а затем и пищеварительную. С течением времени повторяющиеся рецидивы заболевания приводят к вторичным изменениям в ПЖ, гепатобилиарной системе, тонкой и толстой кишке, пищеводе, что отрицательно сказывается на состоянии всего пищеварительного тракта, приводя к существенным нарушениям пищеварительного гомеостаза.

В России в 1922 г. для обозначения данной патологии терапевтом М. П. Кончаловским был предложен термин «язвенная болезнь», что подразумевает не только локальную патологию желудка или ДПК, а заболевание всего организма, причем

¹ Распространенность ЯБ ДПК в 4–13 раз превышает таковую при ЯБ желудка (Sikkinen F., 1995).

желудочная и двенадцатиперстная локализации не противопоставляются друг другу, а являются следствием одной патологии¹. За рубежом данное заболевание носит наименование «пептическая язва» желудка или ДПК (*ulcus ventriculi et duodeni pepticum*), в зависимости от локализации язвенного дефекта, и подчеркивающего местный характер главного патогенетического механизма язвобразования — *кислотно-пептического* с одновременным снижением защитных свойств слизистой оболочки (Modlin I. M., 1990; Tytgat G. N. J., 2011).

По современной Международной классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем человека, 10-го пересмотра (МКБ-10), используемой в нашей стране с 1999 г., принято выделять: язву желудка (шифр К25), язву ДПК (шифр К26) и гастроеюнальную язву (шифр К28). При этом следует четко различать первичную ЯБ (язву желудка и/или ДПК) и вторичные симптоматические язвы, являющиеся результатом осложнений первичных заболеваний других органов или систем.

Язвенная болезнь относится к числу наиболее часто встречающейся патологии ЖКТ, а выбор адекватных схем ее лечения — к числу наиболее актуальных проблем современной гастроэнтерологии. По данным клинических наблюдений, около 5–15% (в среднем 7–10%) взрослого населения земного шара страдают или страдали этим заболеванием (Ивашкин В. Т. и др., 2005; Chugh T. et al., 2011). Результаты патологоанатомических исследований дают более высокие показатели, это свидетельствует о том, что у ряда больных заболевание протекает скрыто. По сведениям Л. С. Гребеневой, нераспознанные при жизни язвы желудка и ДПК, выявленные только на секционном столе, встречаются в 28,8% случаев.

Мужчины болеют ЯБ приблизительно в 2–3 раза чаще, чем женщины, причем у женщин в полтора раза преобладает желудочная локализация язвы (Watanabe Y., Kurata J. H. et al., 1992). Однако в последние годы наблюдается выравнивающая тенденция — число женщин, заболевших ЯБДПК, значительно выросло, но преобладание мужчин сохраняется (Chugh T. et al., 2011). Выравнивающую тенденцию связывают с успехами антихеликобактерной терапии у больных мужского пола (Kurata J. H. et al., 1991; 1992). Среди заболеваний органов пищеварения на долю ЯБЖ и ДПК приходится до 18%.

Распространенность ЯБ неравномерна и неодинакова в разных странах и этнических группах населения земного шара. В развитых странах (США) ежегодная заболеваемость ЯБ (вновь заболевшие) составляет около 500 000 случаев, а число рецидивов достигает 4 млн, что приносит существенные финансовые убытки на уровне 5–10 млрд долл. (Kurata J. H., 1989; Valle J. D., 2008; Chugh T. et al., 2011). Так, по данным А. Sonnenberg и J. E. Everhart (1997), финансовые потери, связанные с заболеванием, в США составляли в разные годы от 3,1 до 5,65 млрд долл. (Kurata J. H., 1989; Munnangi S., Sonnenberg A., 1997; Sonnenberg A., Everhart J. E., 1997; Laine L., 2002). При этом смертность от осложненной ЯБ составляет только в США 15 000 человек в год (Chugh T. et al., 2011), а затраты на лечение кровотечений в США составляют 750 млн долл.

¹ Следует уточнить, что всегда существовала и противоположная точка зрения, что ЯБЖ и ЯБ ДПК являются двумя самостоятельными заболеваниями. Одно из последних исследований, отстаивающих данную позицию, — работа В. Г. Арбузовой (2002).

в год (Consensus Recommendations for Managing Patients with Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding, 2003).

По данным П.Я. Григорьева и Э.П. Яковенко, в России не менее 8% населения страдает ЯБ. В результате специально проведенных эпидемиологических исследований в Москве установлено, что ЯБ встречается у 1,4% жителей этого города. В целом в РФ, по данным Минздрава, за 2005 г. на учете находится 3 млн пациентов, страдающих ЯБ, при этом ежегодно умирают от осложнений ЯБ 6 тыс. человек.

Кровотечения наблюдаются у 15–20% больных (смертность 7,5%). Перфорации — в 5–15% (смертность 1%). Летальность после плановых и экстренных оперативных вмешательств по поводу ЯБ увеличилась на 25%. Прием НПВП повышает риск развития эрозивно-язвенных поражений слизистой в 3–5 раз, а кровотечений и перфораций — в 8 раз.

Язвенная болезнь — заболевание мультифакторного генеза, однако в настоящее время в этиопатогенезе болезни, особенно при ее дуоденальной форме, большое значение придается инфекционному агенту — *Helicobacter pylori*. Открытие данного агента позволило выйти на путь разработки новых, более эффективных этиопатогенетических принципов лечения и профилактики ЯБ.

Эпидемиологические данные, полученные в различных странах, свидетельствуют о том, что 100% язв, локализованных в ДПК, и более 80% язв желудочной локализации связаны с персистенцией *H. pylori* (Ивашкин В.Т. и др., 1999). D.J. Graham указывает, что *H. pylori* является одной из наиболее часто встречающихся инфекций человека. Эпидемиологические исследования среди жителей Москвы и Московской области показали, что у детей 5–6 лет *H. pylori* обнаруживался в 40–45% случаев, а у подростков 14–15 лет — в 65–70% случаев.

Среди взрослого населения инфицированы в различных регионах России около 80% населения. В разных группах лиц, имеющих гастроэнтерологические жалобы и обратившихся за амбулаторной помощью или госпитализированных в специализированные отделения, частота выявления инфекции достигает 100%.

Справедливость коррекции известного постулата К. Schwartz (1910) — «Без кислоты не бывает язвы» на «Нет *H. pylori* — нет язвы» (Graham D.Y., 1989), или, что еще более точно — «Нет *H. pylori* — нет Нр-ассоциированной ЯБ» (Tytgat G.N. J., 1995), доказывается достоверной тенденцией, особенно в США и других развитых странах, к снижению частоты ассоциированной с *H. pylori* ЯБ (Peterson W.L., Ciociola A.A. et al., 1996).

Снижение заболеваемости ЯБ в развитых странах связано в первую очередь с активным лечением больных данным заболеванием назначением адекватной антихеликобактерной терапии (Исаков В.А., Домарадский И.В., 2003; La Vecchia C. et al., 1993; Munnangi S., Sonnenberg A., 1997; Malfertheiner P., 2009). Несколько снизилась и смертность от данной патологии (Kurata J.H., Elashoff J.D. et al., 1983; Bloom B.S., 1991). Так, в США распространенность хеликобактер-ассоциированной ЯБ снизилась со средних в 7–10 до 2,5% (Laine L., 2002) и продолжает снижаться (Sung J.J., Kuipers E.J., El-Serag H.B., 2009).

Однако ситуация с заболеваемостью ЯБ может на самом деле быть и не такой радужной, как может показаться на первый взгляд, а тенденция к снижению заболеваемости — мнимой, возникшей в результате применения так называемой стратегии лечения «test and treat» (диагностика *H. pylori* неинвазивным методом с последующим назначением лечения без эндоскопии). Кроме того, имеется и другая статистика, свидетельствующая о значительном росте (в 2–3 раза) во всех странах частоты осложненного кровотечением язвенного поражения желудка (Soll A.H., 1998), при сохранении стабильного уровня летальности от желудочного кровотечения с 1945 г. (Шептулин А.А., 2004). При этом частота выявления перфораций и геморрагических осложнений дуоденальных язв в течение последних лет сохраняется практически на одном уровне (Soll A.H., 1998; Sung J.J., Marshall B.J., Warren J.R., 2009).

Прослеживается зависимость высокого риска инфицирования *H. pylori* от низкого уровня жизни, проживания в районах антропогенного загрязнения, несоблюдения правил санитарии и гигиены. ХГ возникает у большинства инфицированных и служит фоновым заболеванием для реализации при сочетании определенных условий *H. pylori*-ассоциированных страданий: в первую очередь социально значимых ЯБЖ и ДПК, РЖ.

В развивающихся странах, в том числе и в нашей стране, заболеваемость хеликобактер-ассоциированной ЯБ остается на прежнем уровне и даже имеет тенденцию к росту (Калинин А.В., Хазанов А.И., 2002), а число госпитализированных с желудочно-кишечным кровотечением в 1997 г. в 2,2 раза больше, чем в 1990 г. (Шептулин А.А., 2004). По данным заболеваемости ЯБ, в Санкт-Петербурге, приводимым В.Б. Гриневичем (1999), только в 1998 г. отмечено 15 978 вновь выявленных случаев заболевания, причем из 7487 случаев госпитализаций по поводу обострения язвенного процесса у 1063 больных наблюдалась перфорация язвенного дефекта, а у 1492 пациентов — кровотечение. Впрочем, есть мнение, что увеличение роста заболеваемости ЯБ в нашей стране связано, в определенной степени, с улучшением качества диагностики (Дегтярева И.И., 2004).

Что же касается не ассоциированного с пилорическим хеликобактером язвенного поражения гастродуоденальной зоны, то его доля, по данным разных авторов, колеблется от нескольких процентов до 27% и имеет некоторую тенденцию к росту, связанную главным образом с возросшим применением нестероидных противовоспалительных препаратов (Исаков В.А., Домарадский И.В., 2003; И.В. Маев, В.В. Цуканов, 2012; Sonnenberg A., 1987; Christensen A., 1988; Henry D., Robertson J., 1993; Grinevich V.B. et al., 2002; Barkun A.N., Bardou M., Kuipers E.J. et al., 2010). Впрочем, рост неассоциированного с пилорическим хеликобактером язвенного поражения гастродуоденальной слизистой может быть и относительным, связанным с уменьшением язв, вызванных *H. pylori* (Howden C.W., 2003).

Язвы дуоденальной локализации обнаруживаются в 4–13 раз чаще, чем язвы желудочной локализации. Это соотношение не является постоянным и зависит в немалой степени от возраста пациентов. У лиц в возрасте до 40 лет меньшая частота желудочных язв по сравнению с дуоденальной их локализацией выражена более отчетливо и обозначается соотношением 1:13. В зрелом

(среднем и пожилом) возрасте происходит сдвиг данного соотношения в сторону увеличения частоты язв желудка. Б.Н. Куртяну и А.А. Шептулин (1990) указывают на то, что ЯБЖ может встречаться у больных разного возраста; для каждой возрастной группы пациентов характерной является та или иная локализация язвенного дефекта.

Городское население больше подвержено данному заболеванию, чем сельское. Однако Б.Н. Куртяну и А.А. Шептулин (1990) считают, что различия в заболеваемости ЯБЖ жителей городов и сельской местности вряд ли могут считаться сколько-нибудь существенными, с чем трудно не согласиться, особенно в условиях прогрессирующей урбанизации.

Как указывалось выше, ЯБЖ и ДПК нередко приводит к развитию осложнений (перфорация, кровотечение и стеноз пилорического канала), обуславливающих смертность, которая, по данным статистики, составляет 0,9%. По данным Н.Н. Крылова, частота госпитализаций и плановых операций по поводу неосложненной ЯБ снизилась в последние 20–30 лет, но число больных с осложненной (кровоточащей) язвой в России имеет тенденцию к росту.

Заболевание ЯБДПК наиболее часто манифестирует в молодом (до 30 лет) возрасте и поражает значительно чаще лиц мужского пола (81,7%), женщины в молодом возрасте заболевают реже — 44,7%. Однако наблюдаются случаи манифестации язвенного процесса у пациентов и в возрасте за 50 лет, причем среди последних часто наблюдается не ЯБ, а симптоматические язвы трофического характера, причиной которых является атеросклероз. Указанные язвы чаще всего, локализуются в кардиальном и субкардиальном отделах желудка. С увеличением возраста у женщин пропорционально растет и процент заболеваемости ЯБДПК, причем в 80% случаев у последних наблюдается и сопутствующий эрозивный гастродуоденит.

Говоря о ЯБ, нельзя обойти стороной вопрос эрозивного поражения, тесно связанного, так или иначе, со всеми проявлениями ЯБ, как бы сателлита заболевания, что отражается в общепринятом и часто употребляемом определении: «эрозивно-язвенное поражение желудка и ДПК», но в некоторых случаях проявляющего и признаки самостоятельной патологии.

Изучение эрозивных поражений гастродуоденальной зоны, начавшееся в 1761 г. трудом итальянского анатома Морганьи «О месте нахождения и причинах болезней, выявленных анатомом» и получившее наибольшее развитие в эпоху внедрения эндоскопических методов, по-прежнему остается одной из наиболее сложных задач медицинской науки и практики (Циммерман Я.С., 2001; Маев И.В., 1997; 1998; 2002; 2005; 2006).

Под *эрозиями* понимают поверхностные дефекты слизистой оболочки (СО), не выходящие за пределы ее собственной мышечной пластинки, образующиеся в очагах поверхностного некроза и заживающие без образования соединительнотканного рубца. Такое широкое определение объясняет трудности классификации, на что указывают многие исследователи (Водолагин В.Д., 1995; Гриневиц В.Б., Успенский Ю.П., 1998; Циммерман Я.С., Ведерников В.Е., 2001; Маев И.В., 2005). Трудности классификации эрозивных поражений СОЖ объясняются и тем, что до сих пор не нашел окончательного решения вопрос

о том, когда эрозии следует рассматривать в качестве осложнения основного заболевания, а когда считать сопутствующим поражением или самостоятельной нозологической формой (Водолагин В.Д., 1995; Циммерман Я.С., Ведерников В.Е., 2001; Маев И.В., 2005). Остается дискуссионной и связь эрозивных поражений с ЯБ. Ряд авторов рассматривают рецидивирующий эрозивный гастрит как один из вариантов последней и факультативное предязвенное состояние (Блюдникова В.С., 1999). Однако, несмотря на многие общие особенности, невозможно проследить четкую связь и взаимообусловленность между ХГ, ЯБ и эрозивным поражением, а некоторые явления труднообъяснимы: в ряде случаев эрозии продолжают существовать или появляются вновь после эпителизации и рубцевания язвенного дефекта на фоне консервативной противоязвенной терапии.

Относительно высокая частота выявления эрозий СОЖ при эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС), составляющая, по данным большинства авторов, 10–25% (Москалев А.В., 1999; Циммерман Я.С., Ведерников В.Е., 2001; Вахрушев Я.М., Никишина Е.В., 1999), не отражает истинной распространенности данной патологии. Значительная часть эрозий не диагностируется, подтверждением чего является обнаружение эрозивных изменений СОЖ на секционном материале в 6–28% случаев (Гриневич В.Б., Успенский Ю.П., 1998; Циммерман Я.С., 2003). Кроме того, в исследованиях последних лет прослеживается отчетливая динамика роста эрозивных поражений желудка и их осложнений (Вахрушев Я.М., Никишина Е.В., 1999; Циммерман Я.С., 2001; Маев И.В., 2005).

10.2. КРАТКАЯ ИСТОРИЧЕСКАЯ СПРАВКА

Язвенная болезнь, как и многие другие заболевания ЖКТ, сопровождает человека на протяжении его существования с глубокой древности. Еще в I веке нашей эры врачи Цельс, Гален и другие знали о существовании язвенного поражения желудка и его возможных смертельных осложнениях. В дальнейшем, до XV–XVIII вв., ЯБ клинически не распознавалась, язвенный дефект в желудке был редкой патологоанатомической находкой, а представления о болезни оставались неясными, схематичными и касались в основном описаний случаев прободной язвы, образования фистул, деформирующих рубцов, пенетрации язв в соседние органы. В те годы, из-за невозможности и сложности как прижизненной, так и морфологической диагностики, на язвенный процесс смотрели как на редкость, обнаруженную на вскрытии, а не как на основную патологию желудка и ДПК (Рысс С.М., 1966; Василенко В.Х. и др., 1987).

Клиническое и патологоанатомическое описание ЯБ с локализацией в желудке и выделение данного заболевания в отдельную нозологическую форму было осуществлено в работах Ж. Крювелье (1829–1835), который более тридцати лет изучал данное заболевание и в 1856 г. представил свой труд «О простой и хронической обыкновенной язве желудка» во Французскую академию наук. Значение данного труда трудно переоценить, до настояще-

го времени во Франции и других странах Европы ЯБ носит наименование «болезнь Крювелье». В своем основном труде «Патологическая анатомия человеческого тела» (1829–1835) ученый впервые дал основы прижизненной клинической и морфологической диагностики и дифференциального диагноза язвы желудка с гастритом, РЖ, ввел понятие о латентной форме болезни, хронически протекающем заболевании, осложнениях (прободение, кровотечение). Ж. Крювелье дано классическое морфологическое описание язвенного дефекта, его локализации в стенке желудка, констатировал тот факт, что язвы, как правило, единичные дефекты стенки органа. Для лечения ЯБ ученый предлагал щадящее, преимущественно молочное, питание и жженую магнезию.

Вместе с тем известно, что русский ученый, академик Ф. Уден еще в 1816 г. в своем трактате «Академические чтения о хронических болезнях» сделал предположение о воспалительной природе язвенного процесса, роли в образовании язв особенностей питания, механических воздействий, повреждений живота, дал подробные сведения о симптоматологии язвы желудка, ее осложнениях и предложил способы лечения. Ф. Уденом образно описаны клинические картины прободной язвы, желудочно-кишечного кровотечения (рвота «кофейной гущей» и пр.). Интересно, что применение препаратов висмута, ошелачивающих средств для лечения ЯБ, с успехом применяемых по настоящее время, также было предложено Ф. Уденом.

Описание клинической картины заболевания, его основных симптомов: болевого (описание «голодных болей»), диспептического (гиперсекреторная рвота), приводит в своем труде «Опыт системы практической медицины» (1833–1840) и другой русский ученый-медик, профессор Медико-хирургической академии П. Чаруковский.

Обстоятельное описание дуоденальной локализации язвы сделано шотландским хирургом Мойнигеном в 1913 г.

В начале изучения ЯБ считалось, что основной и преобладающей локализацией язвенного дефекта являлся желудок. Такое представление существовало до начала прошлого века (Лурия Р. А., 1935). Предполагалось, и это мнение поддерживали как клиницисты, так и патологоанатомы, что язвенный процесс главным образом поражает желудок, а язвы в верхней части ДПК обнаруживаются крайне редко. Причиной такого отношения к двенадцатиперстной локализации ЯБ было то обстоятельство, что патологоанатомы не обращали внимания на рубцовые изменения в ДПК, а верифицировали только открытые язвенные дефекты СОЖ и ДПК. В дальнейшем, при тщательном изучении состояния желудка и ДПК, оказалось, что послеязвенные рубцы как в желудке, так и в стенке ДПК регистрируются значительно чаще, чем открытые язвы. Причем рубцовые процессы в ДПК преобладают над таковыми в желудке. Большой вклад в изучение дуоденальной язвы внесли американские хирурги братья Мейо, а также Бира в Германии. Их фундаментальные исследования по проблеме ЯБ, локализации язвенного процесса показали, что язвенный процесс в ДПК локализуется значительно чаще, чем в желудке. И это подтвердили дальнейшие рентгенологические, а в дальнейшем и эндоскопические исследования.

В дальнейшем большое значение для изучения ЯБ имели труды К. Рокитанского (1842–1846 гг.), заложившего основы воспалительной и пептической теорий язвообразования, предложившего разграничительные признаки между эрозией и язвенным дефектом, возможность их взаимосвязи.

Для объяснения патогенеза ЯБЖ и ДПК с давних времен строили различные гипотезы. Так, L. Aschoff (1912) причину возникновения язвы видел в механической травматизации пищи слизистой оболочки малой кривизны желудка, привратника и ДПК в области так называемой желудочной дорожки. Сторонниками «механической теории», считавшими, что возникновение язвенного дефекта в желудке или ДПК связано с механической травматизацией области живота (ушибы, сотрясения, ношение корсета и пр.), являлись также R. Forester (1854); A. Rassmussen (1887) и др. J. Decker (1887) считал, что язвы возникают вследствие термической травмы.

Ж. Крювелье, как уже указано выше, а в дальнейшем Г. Конечны (1925) придавали решающее значение явлениям воспаления (гастрита), причем в своих исследованиях Г. Конечны практически вплотную подошел к раскрытию причины возникновения хеликобактер-ассоциированных гастрита, и ЯБЖ и ДПК, обнаруживая в 100% случаев у больных ЯБ гастрит, поражающий антральный отдел желудка и ДПК (гастродуоденит). Оставалось только обнаружить причину воспаления слизистой — бактерию *Helicobacter pylori*, но до этого было еще шесть десятилетий.

Н. Quincke (1882) происхождение язвы желудка связывал с пептическим (химическим) воздействием желудочного сока, основываясь на предшествующих экспериментальных работах и наблюдениях за протеолитической активностью желудочного содержимого. В первую очередь это знаменитый эксперимент Клода Бернара по перевариванию лапки лягушки, введенной через фистулу в полость желудка, проведенный в 1843 г., а также открытие в желудочном соке СК (Prout W., 1824) и пепсина (Schwann T., 1836). Н. Quincke принадлежит также и авторство определения «пептическая язва», используемое до настоящего времени за рубежом. Сегодня вряд ли кто будет отрицать роль кислотно-пептического воздействия в патогенезе ЯБ, непосредственно вызывающего ульцерацию, разрешающего фактора, — основного фактора агрессии. Другими словами, уже упоминавшийся нами выше постулат К. Шварца: «Без кислоты нет язвы».

Большое влияние на представления о происхождении ЯБ оказал Р. Вихров (1853), объяснявший этиологию заболевания с позиций нарушенного кровообращения тканей желудка. По мнению автора, язвообразованию всегда предшествует патология желудочных сосудов (атероматоз), приводящая к нарушению кровообращения в той или иной области желудка, некрозу, ускоренному воздействию агрессивного желудочного содержимого. У данной теории было много последователей, которые в морфологических препаратах обнаруживали у больных с ЯБ в области язвенного дефекта эмболию мелких сосудов, атероматоз, гиалиноз их стенок, аневризматические выпячивания, спастическое состояние артериол и пр. (Merkel H., 1869; Klebs E., 1871; Опенховский Ф. М., 1889). Описаны и экспериментальные модели, воспроизводившие язвы желудка после перевязки воротной вены (Muller W., 1860). Особое значение сосудистая теория происхождения ЯБ приобрела после опытов Клода Бернара, когда

причину устойчивости СОЖ к СК и пепсину стали связывать с интенсивностью кровоснабжения стенки желудка и ощелачивающим действием крови¹.

В настоящее время, учитывая современную концепцию этиопатогенеза основной формы ЯБ — хеликобактер-ассоциированного заболевания, особый интерес представляют инфекционно-воспалительные теории происхождения ЯБ, уходящие своими корнями в прошлое. Так, на возможность зависимости язв желудка от инфекционных факторов указывали еще Н. Lebert (1851) и М. Lettule (1888). Другие исследователи напрямую связывали образование язвенных дефектов с воздействием местной бактериальной флоры, флоры тонкой и толстой кишки, червеобразного отростка, пораженных кариесом зубов, а также флоры, которую обнаруживали в участках некротизированных краев язв желудка и ДПК (Bottcher W., 1874; W. Kreinitz W., 1906; Payer E., 1907; Rosenow E., 1913 и др.).

Тем не менее каждая теория в отдельности объясняла и отстаивала лишь отдельные моменты возможного механизма развития заболевания, опираясь в основном на местные факторы язвообразования. Следующим, качественно отличающимся от предыдущих этапом развития учения о патогенезе ЯБ является создание теории о данном страдании как заболевании всего организма, в возникновении и развитии которого ведущим этиопатогенетическим фактором является нарушение регуляторной функции ЦНС, ее вегетативного отдела. На формирование данной теории оказало влияние раскрытие лабораторией И.П. Павлова в конце XIX века роли блуждающего нерва в выработке желудочного сока, а W. Cannon (1906) доказал, что, кроме секреции, блуждающий нерв регулирует также и моторную активность гладкой мускулатуры желудка. Указанные открытия послужили толчком, с одной стороны, для создания неврогенной теории патогенеза ЯБ (Bergmann G., 1913; 1932 и др.), а с другой — открыли эпоху хирургического органосберегающего лечения заболевания путем ваготомии, позволяющего эффективно снижать агрессивность желудочного содержимого. Первая ваготомия у человека была проведена С. Jabulay в 1900 г.

В дальнейшем неврогенная теория получила свое развитие в работах учеников И.П. Павлова, К.М. Быкова и И.Т. Курцина (1952), разработавших так называемую кортико-висцеральную теорию патогенеза ЯБ, в основу которой была положена идея о ведущей роли ЦНС и подкорковых центров в нарушении функциональной активности органов гастродуоденальной зоны, приводящей к язвообразованию. Данная теория с современных позиций была довольно упрощенной, прямолинейной схемой, основывающейся больше на косвенных доводах, нежели на конкретных фактах, не учитывала психовегетативных и психоэндокринных механизмов в этиологии и патогенезе соматических заболеваний, отражая лишь одну из сторон проблемы психосоматических взаимоотношений, рассматривая конкретно только один из возможных механизмов влияния внешней, в том числе социальной, среды на организм человека (Циммерман Я.С., 2000). Однако некоторые моменты

¹ В настоящее время ощелачивающее действие крови доказано. Оно осуществляется с помощью так называемого щелочного потока, который играет значительную роль в поддержании барьерной функции желудочного эпителия, противодействуя протеолизу (см. гл. 2).

данной теории нельзя полностью отрицать. Это в первую очередь влияние стрессовых факторов на организм человека, особенно хронического стресса. Исследованием взаимоотношений стресса и гастродуоденальных изъязвлений занималось большое количество авторов (Масевич Ц.Г., 1975; Василенко В.Х., 1978; Guth P., Hall P., 1966; Schellerer W., 1974 и др.). Известно, что эмоциональный, иммобилизационный и др. виды стресса вызывают ишемию, резкие нарушения микроциркуляции в слизистой оболочке желудка и ДПК, повышение кислотности желудочного сока, нарушение моторной активности и другие местные нарушения, такие как снижение уровня обновления клеток, синтеза гликопротеинов. Все это может приводить к появлению острых язвенных дефектов в гастродуоденальной зоне. Однако неясным оставался механизм хронизации ЯБ.

В этот период и последующие годы над проблемой этиопатогенеза ЯБ работали многие отечественные и зарубежные ученые, такие как Р.А. Лурия (1941); В.Н. Смотров (1944); Н.Д. Стражеско (1949); С.В. Аничков, И.С. Заводская (1965); Г.И. Бурчинский (1965); С.М. Рысс, Е.С. Рысс (1968); О.С. Радбиль, С.Г. Вайнштейн (1972); Ц.Г. Масевич (1975); В.Х. Василенко (1970); Ф.И. Комаров (1978); Ю.И. Фишзон-Рысс, Е.С. Рысс (1978); Г.И. Дорофеев (1981); F. Alexander (1943); K. Viskum (1975); K.G. Wormsley (1974); G. Engel (1975); K. Bardhan (1979) и др.

Суть основных представлений о этиопатогенезе ЯБ, вплоть до начала 80-х годов, сводилась к обобщению известных научных фактов, учитывающих и роль алиментарных факторов, фактора вредных привычек, лекарственных воздействий, нервно-психического перенапряжения, функциональных нарушений ЦНС, в частности корково-подкорковых взаимоотношений, в условиях наследственно-конституциональной предрасположенности. Большая роль в реализации патологических нейрогормональных факторов, вызывающих нервно-дистрофический процесс в гастродуоденальной зоне, отводилась вегетативной нервной системе, как парасимпатическому ее отделу, так и симпатическому, расстройство деятельности которых может приводить к усилению кислотно-пептического фактора желудочного сока, нарушению моторики ЖКТ, активизации пищеварительных гормонов, нарушению слизистого защитного барьера, трофики, микроциркуляции. Таким образом, объяснялось замыкание общих механизмов патогенеза на местных локальных, а образование язвенного дефекта при этом вызывает дисбаланс динамического равновесия местных факторов агрессии и защиты.

Ключевую роль в проработке вопросов, касающихся значения для язвообразования дисбаланса между факторами агрессии и защиты, сыграли работы J. Cohnheim (1881), впервые противопоставившего течение острой экспериментальной язвы желудка в здоровом органе, заживающей в очень короткие сроки, практически без следа, и хроническую, в больном органе, долго незаживающую круглую язву желудка, оставляющую после себя грубые рубцы. В обобщенном виде синтетическая теория этиопатогенеза ЯБ, основанная на дисбалансе факторов агрессии и защиты (см. гл. 5) была представлена Н. Shay (1961) и получила название «весы Шея». основополагающие ее принципы лежат в фундаменте патогенеза ЯБ до настоящего времени.

Новый, поистине революционный этап в изучении одного из самых распространенных и загадочных заболеваний ЖКТ начался в начале 80-х годов прошлого века, с момента, когда австралийским врачам Робину Уоррену (Robin Warren) и Барри Маршаллу (Barry J. Marshall) удалось выделить с СОЖ, преимущественно из его антрального отдела, а также из областей желудочной метаплазии дуоденального эпителия спиралевидные бактерии, а точнее, после опубликования данного открытия в журнале «Lancet» (Warren J.R., Marshall B.J., 1983).

Впрочем, эта история имеет глубокие корни, как уже указывалось выше, еще в 1874 г. G. Bottcher обнаружил в слизистой оболочке желудка собак неизвестную спиралевидную бактерию, а несколько позже, в 1906 г., W. Kreinitz описал подобный микроорганизм и в желудке человека, однако культивировать данную бактерию не удалось, и о факте обнаружения микроорганизма было надолго забыто. Вместе с тем во второй половине прошлого столетия, после успешного внедрения в клиническую практику антибиотиков, клиницистами в целом ряде случаев обнаруживалось их положительное влияние на рубцевание язвенного дефекта в желудке и ДПК. Наиболее выраженное противоульцерогенное действие оказывало такое антибактериальное средство, как метронидазол, причем объяснения данному эффекту не находили, вплоть до сенсационного открытия австралийцев, после которого метронидазол стал основным компонентом терапии ЯБ.

Обнаруженные микроорганизмы вначале были классифицированы как бактерии, близкие к роду *Campylobacter jejuni*, и получили название *Campylobacter pyloridis*, по месту их основной локализации, а в дальнейшем (1989 г.) данные бактерии выделили в самостоятельный род *Helicobacter* и официально переименовали в *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), поскольку последние имели лишь отдаленное сходство с кампилобактериями. В последующие годы была установлена четкая закономерность между носительством *H. pylori* и риском возникновения ЯБЖ и ДПК, хроническим АГ. Кроме того, было обнаружено, что при персистенции *H. pylori* чаще развивается РЖ.

Вместе с тем в начале исследований большинство ученых и врачей во всем мире восприняли известие о возможном инфекционном происхождении ЯБ и гастрита с большим скептицизмом, что побудило соавтора открытия, Барри Маршалла, следуя постулатам Коха¹, пойти на смелый шаг — искусственное инфицирование себя для получения неоспоримых доказательств инфекционного происхождения заболевания. Опыт увенчался успехом, появление всех признаков поражения слизистой желудка — развитие выраженного гастрита, подтвержденное гистологическими исследованиями, стало очередным доказательством правильности сделанных предположений. Вот как сам исследователь описывает проведенный эксперимент самозаражения в *Medical Journal of Australian* (1985) (цит. по А.С. Логинову, Л.И. Аруину, А.А. Ильченко, 1993 г.):

¹ Постулаты Коха (триада Генле—Коха) — доказательства, подтверждающие инфекционную природу заболевания: 1-й постулат — микроб, предполагаемый в качестве возбудителя болезни, всегда при ней обнаруживается, однако не выделяется при других болезнях; 2-й постулат — наличие выделенной чистой культуры микроорганизма; 3-й постулат — чистая культура микроорганизма должна вызывать в эксперименте заболевание с клинической и патологоанатомической картиной, сходной с заболеванием человека.

«Мужчина, 32 лет, мало курящий и употребляющий спиртные напитки (social drinker), без заболеваний органов пищеварения, что было подтверждено при эндоскопии и биопсии, выпил 10^9 колониеформирующих единиц *H. pylori*. Вскоре у него развилась диспепсия, а в биоптате на 10-е сутки был диагностирован активный гастрит и колонизация *H. pylori*. Повторная биопсия произведена через 2 нед; установлено заметное уменьшение тяжести гастрита». Данный опыт был в дальнейшем воспроизведен и другими исследователями, а в 1995 г. было доказано соответствие постулатам Коха и для ЯБ.

Многочисленные дальнейшие экспериментальные и клинические исследования убедительно доказали правомочность данной теории, и лучшим ее подтверждением стало поистине драматическое снижение заболеваемости хеликобактер-ассоциированной ЯБ, а также тенденция к снижению распространенности РЖ. Это стало возможно после разработки и внедрения во многих странах, главным образом Европы, США и Австралии, так называемой *эрадикационной*¹ терапии, преследующей целью искоренение паразитирования *H. pylori* в гастродуоденальной зоне.

О мировом значении данного открытия говорит и факт присвоения Барри Маршаллу и Робину Уоррену Нобелевской премии по медицине и физиологии в 2005 г. за «открытие бактерии *Helicobacter pylori* и исследование ее роли при гастрите и язве желудка». «Благодаря революционному открытию Маршалла и Уоррена язва пищеварительных органов перестала быть хроническим заболеванием, часто приводящим к вынужденному бездействию. Теперь это болезнь, которую можно лечить за короткий период антибиотиками и ингибиторами кислотной секреции», — говорится в представлении Нобелевского комитета.

Вместе с тем, несмотря на столь убедительные доказательства необходимости выявления и лечения хеликобактер-ассоциированных заболеваний, в первую очередь ЯБЖ и ДПК, ХГ, многие врачи, в том числе и в нашей стране, продолжают лечить больных с данной патологией по-старому, без учета их инфекционной природы, что только способствует хронизации. Подтверждением тому является неутешительная статистика, свидетельствующая, что в нашей стране заболеваемость хеликобактер-ассоциированной ЯБ, в том числе осложненной, остается на прежнем уровне и даже имеет тенденцию к росту.

Надо думать, что решение Нобелевского комитета сыграет существенную роль в решении данной проблемы, столь актуальной для нашей страны, так как Россия является страной с одним из самых высоких уровней инфицированности бактерией *H. pylori*, а своевременность диагностики и лечения хеликобактер-ассоциированной патологии является единственно правильным путем решения проблемы профилактики желудочно-кишечных заболеваний, в том числе таких грозных, как РЖ.

В настоящее время инфекция *H. pylori* считается важнейшим этиопатогенетическим фактором ХГ (тип В), ассоциированным с последним, в 75–92% случаев, дуоденита (гастродуоденита), ЯБДПК, MALT — лимфомы и РЖ

¹ Эрадикация — полное уничтожение вегетативных и кокковых форм бактерий *H. pylori* в желудке и ДПК человека.

(*H. pylori* отнесен в 1994 г. экспертами Всемирной организации здравоохранения к канцерогенам I группы риска в отношении развития РЖ) (см. гл. 8).

В табл. 10.1 представлены основные этапы изучения проблемы заболеваний, ассоциированных с *H. pylori*, и разработки их лечения.

Таблица 10.1. Исторические этапы лечения инфекции *H. pylori* (эрадикационная терапия)

1983 г. — идентификация <i>H. pylori</i> . доказана роль данного микроорганизма в развитии ХГ
1994 г. — Национальным институтом здоровья США впервые приняты рекомендации по лечению <i>H. pylori</i> -ассоциированной ЯБ
1996 г. — I Маастрихтское соглашение — принятие международных рекомендаций по диагностике и лечению <i>H. pylori</i>
2000 г. — II Маастрихтское соглашение по проблемам заболеваний, ассоциированных с <i>H. pylori</i> (уточнение рекомендаций по диагностике и лечению, утверждение протоколов ЭТ, расширение показаний для ЭТ)
2005 г. — III Маастрихтское соглашение (принятие рекомендаций, соответствующих состоянию по вопросам диагностики, лечению заболеваний, ассоциированных с <i>H. pylori</i> , на сегодняшний день. Основная проблема — преодоление резистентности микроорганизма)
2010 г. — IV Маастрихтское соглашение (принятие рекомендаций, соответствующих состоянию по вопросам диагностики, лечению заболеваний, ассоциированных с <i>H. pylori</i> , на сегодняшний день. Основная проблема — преодоление резистентности микроорганизма к ЭТ, канцерпревенция, внежелудочная патология, ассоциированная с <i>H. pylori</i>)

На сегодняшний день борьба с хеликобактер-ассоциированными заболеваниями желудка и ДПК, в первую очередь с ЯБ, — актуальная проблема современной медицины. Много делается для решения данной проблемы учеными-медиками нашей страны, вузовской наукой. Подтверждением тому является закономерный итог — присуждение постановлением Правительства Российской Федерации от 22 февраля 2007 г. №121 премии Правительства РФ 2006 г. в области науки и техники за разработку и внедрение в практику методов диагностики и лечения заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*, в целях улучшения здоровья населения Российской Федерации. Премия присуждена коллективу авторов в составе академика РАН, д. м. н., профессора Ивашкина В.Т., д. м. н., профессора Баранской Е.К., д. м. н., профессора Коган Е.А., к. м. н., доцента Лапиной Т.Л., к. м. н., доцента Склянской О.А., д. м. н., профессора Щербакова П.Л., д. м. н., чл.-корр. РАН, д. м. н., профессора Маева И.В., академика РАН, д. м. н., профессора Ющука Н.Д., д. ф.-м. н., профессора Степанова Е.В., д. м. н., с. н. с. Кудрявцевой Л.В.

10.3. КЛАССИФИКАЦИЯ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ

Вопросу классификации ЯБ уделяли внимание многие исследователи. Хочется отметить классификации, предложенные в свое время М.А. Виноградовой, 1981; А.С. Белоусовым с соавт., 1990; Ю.С. Маловым, 1993; В.М. Луфт, 1994; Я.С. Циммерманом, 2000, отражающие на каждый конкретный момент времени наши взгляды на язвенную болезнь.

В Международной классификации болезней (МКБ-10) используется следующая систематизация ЯБ:

- K25 — язва желудка;
- K26 — язва ДПК.

Кроме того, вводятся дополнительные уточнения с кодами:

- 0 — острая язва с кровотечением;
- 1 — острая язва с прободением;
- 2 — острая язва с кровотечением и с прободением;
- 3 — острая язва без кровотечения или прободения;
- 4 — хроническая язва или неуточненная язва с кровотечением;
- 5 — хроническая или неуточненная язва с прободением;
- 6 — хроническая или неуточненная язва с кровотечением и с прободением;
- 7 — хроническая язва без кровотечения или прободения;
- 9 — неуточненная язва как острая или хроническая, без кровотечения или прободения.

Безусловно, указанная классификация является упрощенной схемой, необходимой для практической деятельности врачей, не охватывающей все многообразие патологии.

Попытка отразить этиопатогенетический аспект классификации ЯБ, классифицировать наиболее распространенные причины изъязвления, встречаемые в настоящее время в клинической практике, сделана G. Tytgat(2011).

Мультифакторные причины ЯБ следующие.

- Инфекция-индуцированное воспаление СО: *H. pylori*, ЦМВ, ВПГ-1, туберкулез, сифилис и т.д.
- Лекарство-индуцированные язвы: ацетилсалициловая кислота (аспирин*), НПВП, химиотерапия.
- Физическая (ожоги), механическая травма.
- Лучевое поражение.
- Сосудистые расстройства: ишемия, васкулит, интоксикации (табакокурение).
- Идиопатические воспалительные процессы (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит).
- Стресс, повреждение ЦНС, психосоциальные факторы.
- Состояние после абляции СОЖ.
- Идиопатическое язвообразование +/- гиперхлоргидрия.

Как видно из предложенного списка, автор предлагает не разделять на собственно ЯБ и симптоматические язвы. Вместе с тем в списке отсутствуют некоторые виды симптоматических язв (см. ниже).

Вместе с тем общепринятой классификации ЯБЖ и ДПК в настоящее время нет. Предложенная в 1989 г. А.Л. Гребеневым и дополненная в 1995 г. А.А. Шептулиным рабочая классификация ЯБ разграничивает с точки зрения нозологической обособленности собственно язвенную болезнь и симптоматические язвенные поражения желудка и ДПК. Данная классификация, на наш взгляд, наиболее полно отражает на сегодняшний день патогенез, этиологию, морфологию и клиническое течение ЯБ.

10.3.1. Рабочая классификация язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки

- По этиологии и патогенезу.

- Язвенная болезнь (ЯБ) желудка и ДПК (первичная ЯБ):
 - ◊ *H. pylori* — зависимая форма ЯБ;
 - ◊ *H. pylori* — независимая форма ЯБ.
- Симптоматические гастродуоденальные язвы:
 - ◊ «стрессовые» язвы — при распространенных ожогах (язвы Курлинга), при черепно-мозговых травмах, операциях, кровоизлияниях в головной мозг (язвы Кушинга), язвы при других стрессовых ситуациях (инфаркте миокарда, сепсисе, операциях и др.);
 - ◊ лекарственные язвы;
 - ◊ эндокринные язвы — синдром Золлингера–Эллисона, при гиперпаратиреозе;
 - ◊ дисциркуляторно-гипоксические;
 - ◊ токсические;
 - ◊ язвы при некоторых заболеваниях внутренних органов — при заболеваниях печени, поджелудочной железы, эритремии, карциноидном синдроме, БК.
- По локализации поражения.
 - Отделы желудка и ДПК.
 - ◊ Язвы желудка:
 - ◊ кардиального и субкардиального отделов;
 - ◊ тела и угла желудка;
 - ◊ антрального отдела;
 - ◊ пилорического канала.
 - ◊ Язвы ДПК:
 - ◊ луковицы ДПК;
 - ◊ постбульбарного отдела.
 - ◊ Сочетанные язвы:
 - ◊ двойные язвы (желудок, ДПК);
 - ◊ множественные (симптоматические язвы).
 - Проекция поражения желудка и ДПК:
 - ◊ малая кривизна;
 - ◊ большая кривизна;
 - ◊ передняя стенка;
 - ◊ задняя стенка.
- По диаметру язв:
 - малые (до 0,5 см);
 - средние (0,6–1,9 см);
 - большие (2,0–3,0 см);
 - гигантские (более 3,0 см).
- По клинической форме:
 - болевая форма (типичная, атипичная; суточный ритм; сезонность);
 - диспептическая форма (выраженность; симптом «ацидизма»);
 - функциональный синдром (характер и выраженность секреторных и моторных нарушений желудка и ДПК).
- По уровню желудочного кислотовыделения:
 - повышенный;

- нормальный;
- пониженный.
- **По характеру гастродуоденальной моторики:**
 - повышение тонуса и усиление перистальтики желудка и ДПК;
 - снижение тонуса и ослабление перистальтики желудка и ДПК;
 - ДГР.
- **По стадии течения заболевания:**
 - активная стадия — острая, подострая, неполной клинической ремиссии;
 - неактивная стадия полной клинико-анатомической ремиссии.
- **По срокам рубцевания:**
 - с обычными сроками рубцевания — до 1,5 мес для язв ДПК, до 2,5 мес для язв желудка;
 - трудно рубцующиеся язвы со сроками рубцевания более 1,5 мес для язв ДПК и более 2,5 мес для язв желудка.
- **По характеру течения заболевания:**
 - острое течение (впервые выявленная язва);
 - хроническое течение — с редкими обострениями (1 раз в 2–3 года), с ежегодными обострениями, с частыми обострениями (2 раза в год и чаще).
- **По тяжести течения:**
 - легкого течения;
 - среднетяжелого течения;
 - тяжелого течения.
- **По наличию или отсутствию послеязвенных деформаций:**
 - рубцово-язвенная деформация желудка;
 - рубцово-язвенная деформация луковицы ДПК.
- **По наличию или отсутствию осложнений:**
 - язвенное кровотечение;
 - прободение язвы;
 - пенетрация язвы в соседние органы;
 - перигастрит, перидуоденит;
 - рубцово-язвенный стеноз привратника;
 - малигнизация язвы.

Принимая в целом предложенное классификационное решение ЯБ, мы считаем возможным сделать некоторые замечания и дополнения, безусловно, в порядке дискуссии. Так, важным, на наш взгляд, моментом, который необходимо отразить в классификации ЯБ, является момент, связанный с дифференцировкой понятий «впервые выявленная и впервые возникшая» (острая) язва. А.А. Шептулин (1990) считает возможным объединение этих двух понятий. Наши исследования (более 2,5 тыс. больных с ЯБ) обнаружили среди пациентов с впервые выявленной язвой желудка и ДПК большой процент наличия послеязвенной рубцовой деформации, что свидетельствует о наличии у целого контингента лиц ЯБ, протекающей латентно. Для их определения, нам кажется, применение характеристики «впервые выявленная» самым рациональным, а термин «впервые возникшая» следует отождествлять с острой язвой. Это

в какой-то мере несколько упрощает предложенное В. М. Луфтом (1994) решение, когда вначале выделяется острая (впервые возникшая) форма, а затем хроническая язва с двумя видами — впервые выявленная и рецидивирующая. Здесь, впрочем, возможны оба решения, главное — отразить в классификации возможность латентного течения болезни.

Далее, не все из авторов предложенных классификаций считают необходимым указывать степень тяжести заболевания, либо, напротив, склоняются к излишней, на наш взгляд (Белоусов А. С. и др., 1990), детализации классификации клинических особенностей, таких как: выраженность диспептического синдрома, размер язвы, ее глубина и т. п. На основании наших наблюдений обнаружено, что многие показатели как функционального, так и морфологического плана непосредственно связаны не столько с характером проявлений обострения (острота болевых, диспептических синдромов), клиническая картина может быть и стертой, сколько с частотой и длительностью рецидивов, толерантностью к терапии, наличию осложнений, в том числе: стабильного дуоденостаза, стабильно нарушенной функции ЖВП по холестатическому типу, нарушенной функции печени; регистрации гиперкинетического типа центральной гемодинамики и системных расстройств микрогемодинамики. В этой связи именно эти критерии, на наш взгляд, должны быть использованы для характеристики тяжести течения, а само понятие тяжести, несомненно, должно звучать среди классификационных признаков, подобно тому, как это сделано в классификации А. А. Шептулина, приводимой нами.

Следующий важный, по нашему мнению, вопрос, который должен найти свое отражение в классификации ЯБ. — это характер функциональных нарушений желудка и ДПК. Здесь, на наш взгляд, основным моментом должен стать не столько уровень и характер желудочного кислотообразования, сколько комплексный, интегральный показатель, учитывающий и кислотообразование, и гастродуоденальную моторику. Наши данные показали, что высокое закисление ДПК наблюдается не столько при непрерывном кислотообразовании высокой интенсивности, сколько обусловлено нарушением моторной деятельности желудка и ДПК, в частности высокое закисление наблюдается и при слабой интенсивности кислотообразования желудка, если есть наличие гипокинеза и гипотонуса ДПК. Показателями, которые должны отражать характер и степень данных функциональных нарушений при ЯБ и найти свое место в классификации, на наш взгляд, являются величина рН ДПК и кислотная активность в процентах, учитывающая продолжительность кислых забросов в ДПК в минуту.

Учитывая также важность возникающих при ЯБ параллельных моторных нарушений желудка и ДПК, вплоть до гастро- и дуоденостаза, в том числе функциональных, мы считаем необходимым в раздел осложнений ЯБ включать не только рубцовый стеноз ДПК, сопровождающийся органическим дуоденостазом, но и функциональный гастро- и дуоденостаз.

Таким образом, мы считаем целесообразным в разделе классификации ЯБ, предложенной А. А. Шептулиным: «по характеру течения заболевания» заменить «впервые выявленная язва» на «впервые возникшая» и добавить пункт: «латентное течение». Пункт раздела «уровень желудочного кислото-

выделения», «повышенный» дополнить степенями закисления ДПК: слабой степени (продолжительность кислотных забросов от 4 до 6 мин); средней степени (продолжительность кислотных забросов от 7 до 10 мин); высокой степени (продолжительности кислых забросов от 11 мин и более). Раздел «осложнения» дополнить пунктом «функциональный гастро- и дуодено-стаз». Кроме того, в формулировке диагноза должны указываться перенесенные операции и их осложнения (например, демпинг-синдром, его степень).

При симптоматических язвах желудка и ДПК необходимо вначале указывать основное заболевание, а далее локализацию, характер язвенного процесса и его осложнения.

Одним из наиболее дискутируемых вопросов, относящихся и к классификации ЯБ, является вопрос о том, считать ли эрозивное поражение и/или явления эрозивного гастродуоденита, в том числе с соответствующей клинической картиной обострения ЯБ, признаком обострения ЯБ. Что касается обострения ЯБ, проявляющегося выраженным, эрозивным гастродуоденитом, мы, располагая соответствующими данными исследований больных с ЯБ, пришли к выводу, что в случае сопутствия ЯБ выраженный эрозивный гастродуоденит, ассоциированный с *H. pylori*, имеет все черты последней и поддается ЭТ с соответствующим клинико-морфологическим эффектом.

По-видимому, эрозивное поражение гастродуоденальной слизистой в ряде случаев может протекать по язвенноподобному варианту заболевания. В этом случае мы считаем оправданным включение П.Я. Григорьевым (1986) эрозивного поражения (простые эрозии) в характеристику резко выраженного гастродуоденита, в большинстве случаев сопутствующего хеликобактер-ассоциированной ЯБ.

Рассматривая классификацию собственно эрозивного поражения гастродуоденальной слизистой оболочки, следует сказать, что все современные классификации эрозий желудка и ДПК являются авторскими. Что же касается Международной классификации хронических гастритов (1990), получившей название Сиднейской системы, ее Хьюстонского варианта (1996), Международной классификации болезней X пересмотра (1995), то в них гастродуоденальные эрозии никак не оцениваются. Лишь в эндоскопической части Сиднейской системы эрозии включены в описательный раздел с подразделением на острые и хронические. Наиболее распространенной долгое время оставалась классификация, предложенная В.Д. Водолагиным в 1995 г., согласно которой выделяют следующее.

• Доброкачественные эрозии:

- острые (плоские, банальные, геморрагические);
- хронические (полные, оспоподобные);
- хронический эрозивный (лимфоцитарный) гастрит:
 - ♦ эрозивный гастрит с наличием острых эрозий;
 - ♦ эрозивный гастрит с наличием хронических эрозий.

• Эрозии как проявление злокачественной (рак, лимфома) или системной (БК) патологии СОЖ.

В 1996 г. В.Б. Гриневич и соавт. (Гриневич В.Б., Успенский Ю.П., 1998) предложили один из лучших, на наш взгляд, вариантов классификации эро-

зивных изменений СО гастродуоденальной зоны, согласно которому все эрозии делятся на острые, сроки эпителизации которых не превышают 2–7 дней, и хронические, не подвергающиеся обратному развитию более 30 дней. В классификации отмечены эндоскопические и этиологические особенности острых и хронических эрозий, представлены топография эрозивных поражений СОЖ, их клиническая характеристика и осложнения (кровотечение, малигнизация).

Вместе с тем все указанные классификации не учитывают сочетание эрозивного процесса с ЯБ ни в одном из вариантов.

Мы считаем целесообразным в диагнозе ЯБ (симптоматических язв) отражать наличие сопутствующего гастрита (гастропатии) и/или дуоденита (гастродуоденита), его особенностей (в том числе наличие и характер эрозий).

10.4. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ

10.4.1. Роль *Helicobacter pylori* в этиологии и патогенезе язвенной болезни

Язвенная болезнь является полиэтиологическим, патогенетически неоднородным заболеванием. Исторически было предложено большое количество теорий возникновения болезни. Основными факторами, приводящими к язвообразованию, считались: алиментарный, сосудистый, воспалительный, травматический (механическая теория), нейрогенный (кортико-висцеральная теория), дискинетический, рефлюксный, кислотно-пептический и др. С 1983 г., с момента первых публикаций австралийских ученых Уоррена и Маршалла в журнале *Lancet* о том, что на слизистой оболочке желудка, преимущественно антрального отдела, а также в области язвы ДПК, в области желудочной метаплазии дуоденального эпителия, обитают спиралевидные бактерии, новое развитие получила инфекционная теория ЯБЖ и ДПК. Данные микроорганизмы были классифицированы как *Helicobacter pylori* (подробнее обо всех свойствах данного микроорганизма было изложено в гл. 8).

За последние годы накопилось много данных по биологическим свойствам, эпидемиологии и патологическим свойствам *H. pylori*. Эпидемиология *H. pylori* имеет возрастные, географические, социально-экономические и другие особенности. В инфицировании *H. pylori* определяющими факторами являются неблагоприятные социально-экономические условия и несоблюдение санитарно-гигиенических норм в семье (Malaty H.M. et al., 1990; Dumm V. et al., 1991). Частота встречаемости *H. pylori*-серопозитивных лиц в слаборазвитых странах составляет более 80% населения, тогда как в экономически развитых не превышает 50–60% (Ferrero R.L. et al., 1997; Cover T.L. et al., 1997). Доказано значение низкого уровня жизни (особенно в детском возрасте), нарушения элементарных правил санитарии и гигиены, скученности проживания людей и нахождения в закрытых коллективах, отсутствия централизованного водоснабжения, низкого уровня образования, работы в областях, где используется неквалифицированный ручной труд (Kelly S.M. et al., 1994; Megraud F., 1995).

H. pylori имеет достаточно широкий набор факторов вирулентности, позволяющих ему колонизировать слизистые оболочки ЖКТ, — подвижность (мобильность), способность к адгезии, резистентность к действию кислот и обладание высокой уреазной активностью (рис. 10.2). Бактерии хорошо адаптированы к условиям паразитизма в желудке, обладая свойствами, обеспечивающими выживание микроорганизма в кислой среде желудочного содержимого и успешную колонизацию слизистой оболочки. *H. pylori* продуцируют высокоактивные ферменты — уреазу, каталазу, муциназу, оксидазу, гемолизин, щелочную фосфатазу, γ -глутамилтрансферазу, алкогольдегидрогеназу, глюкосульфатазу, протеазу, фосфолипазу, белок — ингибитор секреции СК, многочисленные адгезины (к цитоскелету, клеточной мембране, ламинину, холестеролу), цитотоксины белковой природы и др.

Хеликобактерная уреаса — основной фермент *H. pylori*, имеющий гексамерную структуру и состоящий из двух субъединиц UreA и UreB, каждая из которых содержит два атома никеля в активном центре.

Уреаса гидролизует белки, входящие в состав слизи желудка, что позволяет *H. pylori* проникать в подслизистый слой и адгезироваться на клетках (Ferreto R.L. et al., 1997). На более поздних этапах инфекции уреаса является одним из факторов, модулирующих активность иммунной системы.

Но *H. pylori* не содержит ферменты, метаболизирующие углеводы, и метаболизм бактериальной клетки обеспечивается энергией, освобождающейся при утилизации трикарбоновых кислот или аминокислот, но не углеводов.

Некоторые авторы высказывают предположение о значении генетических факторов (Malaty H.M. et al., 1994). Так, установлено, что HLA-генотип увеличивает риск инфицирования человека *H. pylori*.

Следует сказать, что с пилорическим хеликобактером обнаруживается связь и осложненного течения ЯБ, в частности опасности развития желудочно-кишечного кровотечения (Vaira D. et al., 1997).

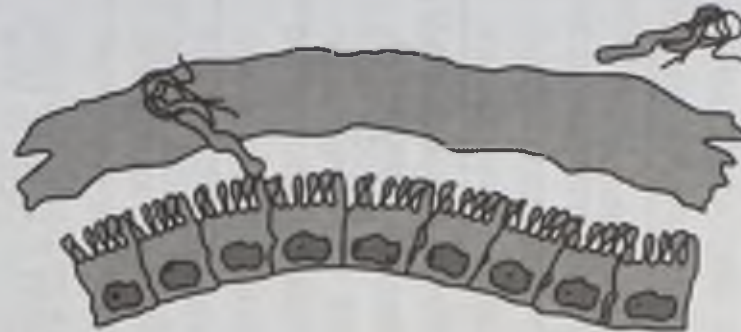
Много исследований об участии последних в происхождении ХГ типа В и ассоциированной с ним язвы ДПК, подтвержденных случаями самозаражения культурой *H. pylori* с развитием клинической и морфологической картины гастрита, которые исчезали после проведения антихеликобактерной терапии, а также практически 100% выявлением *H. pylori* при обострении ХГ типа В (Marshall B. et al., 1985; Sipponen P. et al., 1990; Bell G.D. et al., 1991; Blaser M.J. 1992 и др.). Частота обнаружения *H. pylori* на поверхности желудочного эпителия у больных с ЯБДПК также довольно высока и колеблется на уровне 91–100%, а саму язву ДПК неоднократно удавалось воспроизводить в эксперименте при заражении лабораторных животных, в частности монгольских песчанок и мышей (Matsumoto S. et al., 1997; Ikono T. et al., 1999).

Кроме токсичных ферментов, некоторые штаммы бактерии синтезируют цитотоксины, действие которых определяет степень патогенности *H. pylori*, особенности возникающей воспалительной реакции и способность к ulcerо- и канцерогенезу. Такими факторами вирулентности являются VacA и CagA. VacA — вакуолизирующий цитотоксин, белок с молекулярной массой 90 кДа. Он обнаруживается примерно у 40% штаммов *H. pylori*, адгезируется на поверхности клеток-эффекторов, что установлено с помощью флюоресцентной микроскопии. Однако структурные элементы клетки, связываю-

1. Колонизация слизистой оболочки ЖКТ

Подвижность
Способность к адгезии

Уреаза
Резистентность к кислотам



2. Персистенция

Продукты метаболизма
Ферменты
Металл-связывающие белки

3. Поражение

Провоспалительные факторы
CagA
Нейтрофилактивирующий белок
Липополисахарид
Поражение тканей
Цитотоксин
Аммиогенез
Гиперактивация иммунной системы
Нарушение регуляции синтеза HCl



Рис. 10.2. Стадии патогенеза *H. pylori*-инфекции (Ferrero R.L. et al., 1997). МФ — макрофаг, Н — нейтрофил, П — плазмоцит, Л — лимфоцит

шие VacA, до настоящего времени не идентифицированы. Известно только, что прединкубация клеток с антителами к *H. pylori* ингибирует адгезию VacA.

После адгезии происходит интернализация токсина. Через 2 ч после интернализации в клетках активно образуются переменные по размерам вакуоли, способные накапливать красный краситель. Установлено, что этот процесс сопряжен с нарушением биосинтеза гуанозинтрифосфата и функции Na^+ , K^+ -АТФазы. Однако молекулярный механизм токсического действия пока остается неизученным (Cover T.L. et al., 1997).

60–90% штаммов *H. pylori* содержат иммуномодулирующий белок с молекулярной массой 120–140 кДа — CagA. Показано, что CagA⁺-штаммы вызывают более сильное воспаление, нейтрофильную инфильтрацию, продукцию ряда цитокинов, включая IL-8. Они характеризуются более быстрым и более злокачественным развитием патологии, чем CagA-штаммы (рис. 10.3).

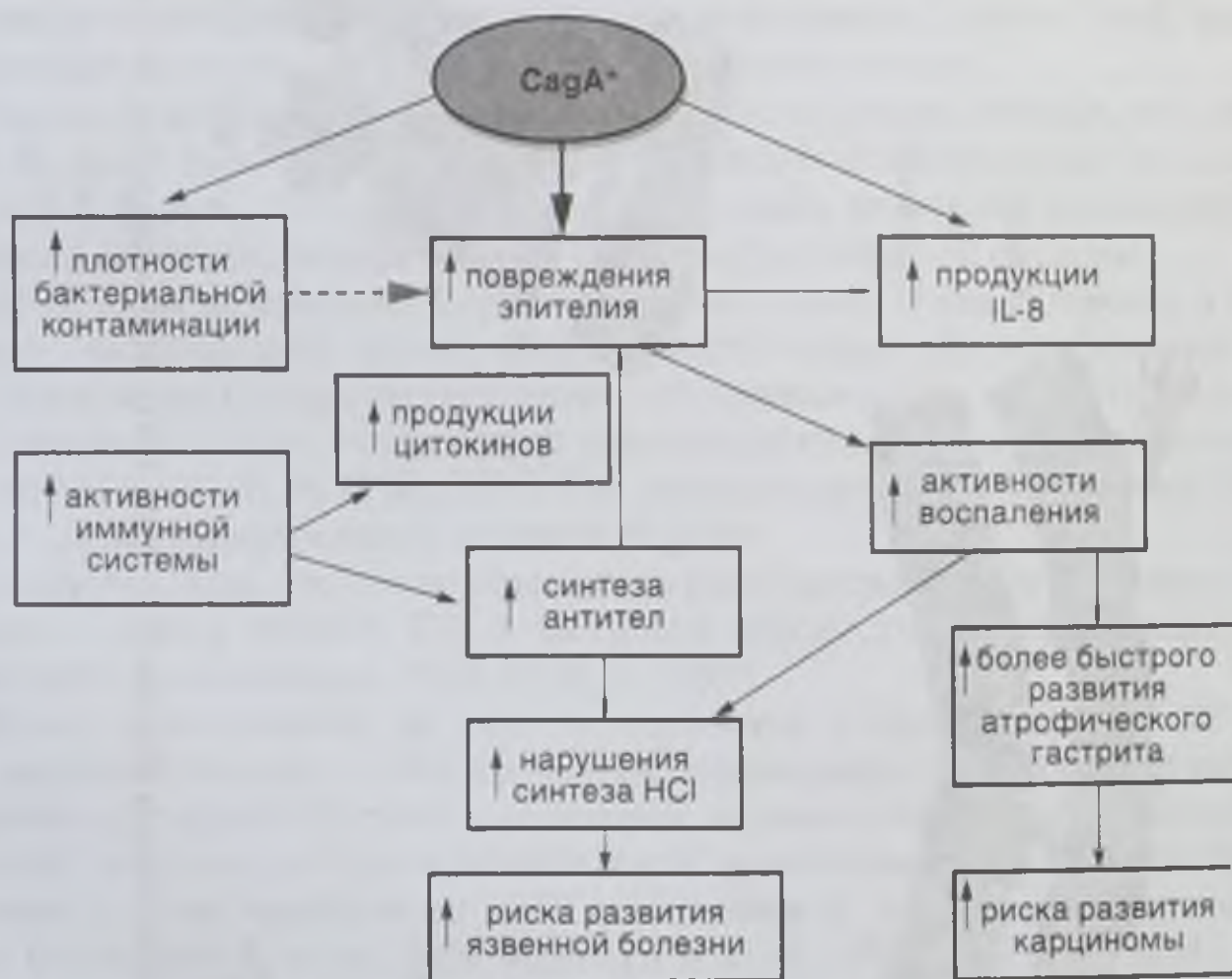


Рис. 10.3. Патогенная активность CagA⁺-штаммов *H. pylori* (Cover T.L. et al., 1997).

Доказано, что CagA⁺-штаммы могут одновременно сосуществовать с CagA⁻-штаммами. Вопрос о возможности плазмидного переноса CagA гена обсуждается (Cover T.L. et al., 1997).

В.Т. Ивашкиным и соавт. было проведено определение предполагаемых генов вирулентности для оценки возможного сочетания генотипов *H. pylori* с определенными заболеваниями верхних отделов ЖКТ, а также распределения генотипов *cagA*, *vacA*, *iceA* и *babA2* *H. pylori* по регионам России. Так, *cagA* генотип *H. pylori* был верифицирован в 86% случаев у пациентов с ЯБДПК и в 94% случаев у пациентов с ХГ, не страдающих ЯБ. Однако χ^2 -тест, так же как и тест Фишера, не выявил каких-либо предпочтительных ассоциаций между *cagA* и конкретным

заболеванием. Частота встречаемости генотипа *H. pylori vacAs1* при ЯБ и хроническом гастродуодените также не носила значимого характера. Авторам не удалось зарегистрировать каких-либо строгих ассоциаций между *vacAs1*, *vacAm1*, *iceA1* и *babA2* генотипами *H. pylori* и ЯБДПК и хроническим гастродуоденитом. Сделан вывод о том, что распределение генотипов *H. pylori* при ЯБ и хроническом гастрите носит случайный характер и не может быть использовано в качестве прогностического фактора развития конкретного заболевания.

Вместе с тем установлено наличие регионарных особенностей генотипов микроорганизма. Все изоляты *H. pylori* в Российской Федерации содержат *cagA* ген — ассоциированный с цитотоксином А, который рядом исследователей расценивается как маркер высокой патогенности бактерии. Генотип *H. pylori vacAs1* чаще всего встречается в центральном регионе России. Распределение *vacAm1* генотипа достаточно равномерно по всем изученным регионам. Наиболее распространенный генотип *H. pylori* в Российской Федерации *vacAs1/m1*. Распределение генотипа *iceA1* и *babA2* имеет географическую специфичность. В Российской Федерации очень высокая доля смешанных генотипов *H. pylori* по *vacA* гену, что можно расценивать как возможную причину сложностей в проведении антихеликобактерного лечения.

Остановимся подробнее на некоторых ключевых вопросах патогенеза хеликобактерного поражения желудка и ДПК.

Повреждения СОЖ при данной инфекции обусловлены развитием воспалительных реакций, а также сопутствующими нарушениями, вызванными продуктами жизнедеятельности микроба. При этом включаются следующие механизмы.

- Токсическое действие ферментов *H. pylori*:
 - фосфолипазы — гидролизуют фосфолипиды мембран клеток желудка и желчи с образованием высокотоксичных лизолецитинов, а также разрушают слой гидрофобной, содержащей фосфолипиды слизи, предохраняющей эпителий от прямого воздействия СК и пепсина;
 - муциназы — разрушают слизь, защищающую эпителий желудка от повреждений;
 - протеазы — разрушают разнообразные, в том числе защитные, белковые комплексы;
 - уреаза — вырабатывает аммиак из трансудированной мочевины, который угнетает митохондриальное окисление, замедляет ответную воспалительную реакцию в месте присутствия возбудителя и в высоких концентрациях вызывает вакуолизацию эпителиальных клеток.
- Двойственное действие аммиака на эндокринные клетки СОЖ: усиление секреции гастрина, подавление секреции соматостатина, что в совокупности приводит к усилению секреции СК и формированию повышенной кислотности желудочного сока — фактора агрессии в начальной стадии хеликобактериоза, приводящего к развитию активного антрального гастрита.
- Резкое защелачивание мембран эпителиальных клеток приводит к необратимым изменениям мембранного потенциала, дистрофии и слушиванию клеток, проникновению *H. pylori* вглубь слизистой оболочки.
- Продукция этанола и ацетальдегида может способствовать углублению повреждений.

- Стимуляция воспаления, происходящая в организме хозяина в ответ на внедрение *H. pylori*, способствует нарушению целостности желудочного эпителия. В результате поврежденный эпителий продуцирует большое количество IL-1 и IL-8; данный процесс стимулируется эндотоксином *H. pylori*. IL-1 и IL-8 вызывают положительный хемотаксис нейтрофилов и стимулируют образование свободных супероксидных радикалов, что, в свою очередь, приводит к их трансформации в другие активные промежуточные метаболиты кислорода, токсичные не только для бактериальной клетки, но и для клеток эпителия. Хемотактические белки, высвобождаемые *H. pylori*, привлекают большое количество нейтрофилов, лимфоцитов и моноцитов. Мононуклеары выделяют также факторы некроза опухоли, которые вместе с интерлейкинами не позволяют им мигрировать от места протекания воспалительной реакции. Тучные клетки в ответ на стимуляцию цитотоксинами выделяют гистамин, повышающий проницаемость сосудов и усиливающий миграцию в очаг воспаления составляющих инфильтрат клеток — нейтрофилов, лимфоцитов, макрофагов. Цитотоксин способствует деструкции клеток желудка, формируя указанные выше «чашеподобные образования» на поврежденной слизистой оболочке желудка.
- Полноценные S-образные формы *H. pylori* продуцируют вышеупомянутый вакуолизирующий цитотоксин (VacA) и цитотоксин-ассоциированный белок (CagA), стимулирующие продукцию IL-8. Цитотоксигенные штаммы также секретируют полипептид р130, который связан с высокой степенью дегенерации эпителия и инфильтрации полиморфноядерными клетками (Peek R. M., Thompson S. A. et al., 1996).

Под влиянием цитотоксинов СОЖ подвергается выраженным структурным изменениям. Степень повреждения слизистой желудка переменна (от незначительного воспаления до эрозий и даже язв). Если штамм *H. pylori* не способен синтезировать вакуолизирующий цитотоксин, то вероятность образования язв чрезвычайно мала, процесс останавливается на стадии ХГ или дуоденита. Однако в этих механизмах еще много неясного.

В самой язве *H. pylori* отсутствует, так как там нет эпителиальных клеток, необходимых для адгезии бактерий. Однако следует отметить, что после разрушения эпителиальных клеток *H. pylori* может колонизировать и экстрацеллюлярный матрикс. Этот феномен заключается в связывании бактериальных адгезинов (пектинов), обладающих свойствами гемагглютининов с сиализированными компонентами матрикса, в частности с ламинином. Не исключено, что взаимодействие *H. pylori* с компонентами экстрацеллюлярного матрикса создает своеобразное покрытие бактериальной клетки, позволяющее избежать четкого контроля со стороны иммунной системы хозяина и инициировать многолетний инфекционный процесс (см. гл. 8).

10.4.1.1. Язвенная болезнь и иммунитет при хеликобактер-ассоциированной форме заболевания

Учитывая большое значение в патогенезе поражения слизистой гастродуоденальной зоны при хеликобактерной инфекции иммунных нарушений, остановимся на последних более подробно. Необходимо отметить, что в ответ на инвазию *H. pylori* происходит защитная активация иммунной системы.

Однако из-за специфических свойств хеликобактера активация неадекватна: помимо ограничения роста патогена, она вызывает гибель собственных клеток. При этом нет данных, которые бы указывали на то, что иммунная система способна сама, без дополнительной терапии, приводить к полной эрадикации *H. pylori* (Vamford K. V. et al., 1997).

При хеликобактерной инфекции наблюдается инфильтрация слизистых оболочек ЖКТ полиморфноядерными клетками. По-видимому, она является не только реакцией на повреждение слизистых оболочек. Как уже сказано, продукты жизнедеятельности *H. pylori* содержат хемотаксические факторы для нейтрофилов, макрофагов и лимфоцитов. Они влияют на адгезию нейтрофилов, их качественный состав, продукцию цитокинов клетками иммунной системы (рис. 10.4), а также способствуют изменению микроциркуляции в области инвазии так, что облегчается миграция иммунокомпетентных клеток крови (Kvietyn P. P., Granger D. N., 1997).

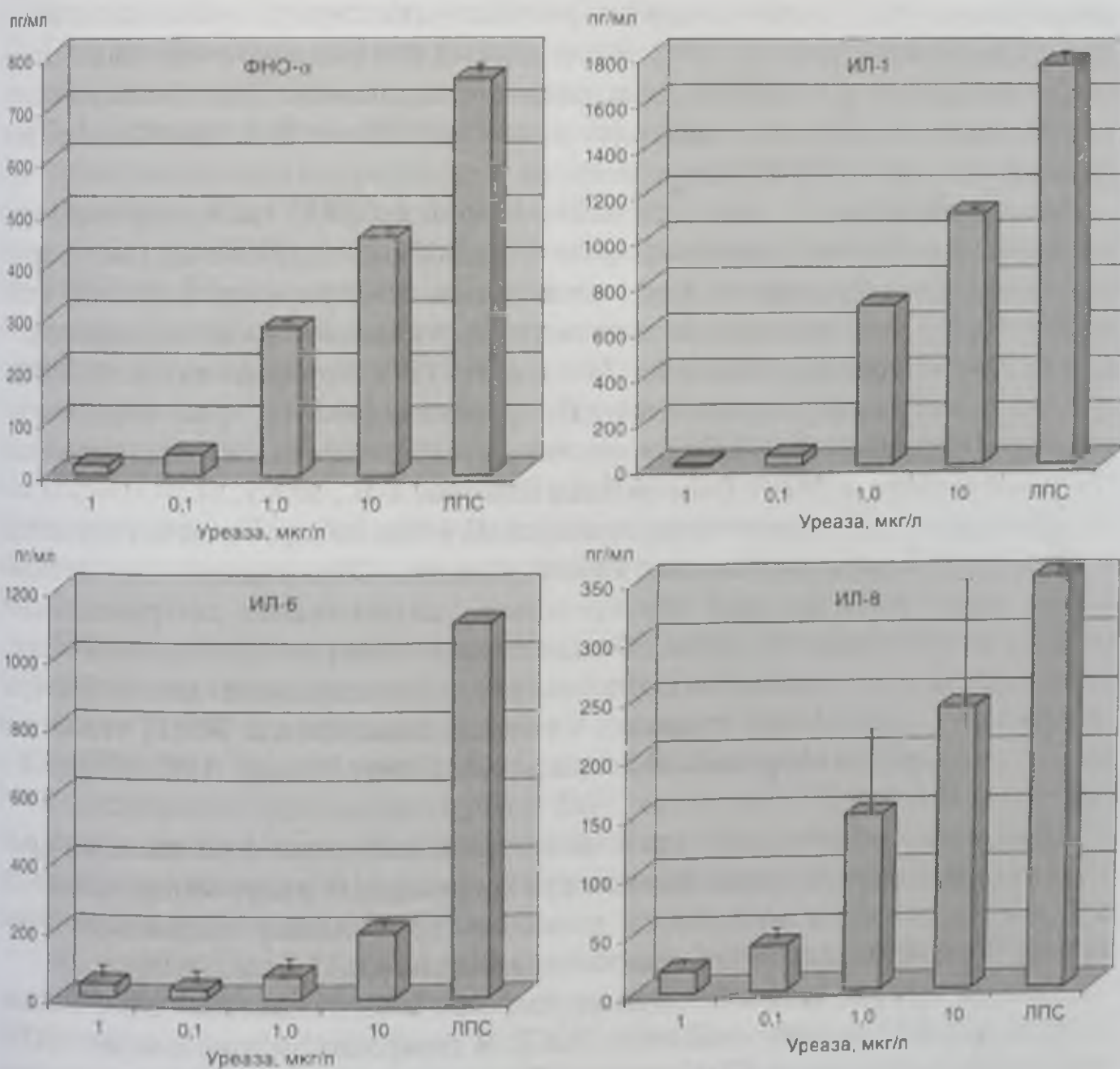


Рис. 10.4. Влияние продуктов жизнедеятельности *H. pylori* на продукцию цитокинов макрофагов (Harris P. R., Smith P. D., 1997): ЛПС — липополисахарид *H. pylori*

Количественный и качественный состав клеток зависит от пола и возраста инфицированных *H. pylori*, а также от тяжести течения патологического процесса (Исаков В.А., Цодиков Г.В., 2000). В частности, соотношение субпопуляций Т-лимфоцитов коррелирует с возрастом (Новикова А.В. и др., 1995), показано преобладание мононуклеарных клеток и в период менопаузы (Газизова Р.Р. и др., 1995).

Цитотоксические Т-лимфоциты преобладают при ЯБЖ. Число цитотоксических Т-лимфоцитов существенно больше при ЯБЖ, чем при ЯБДПК или хеликобактерном гастрите (Аруин Л.И. и др., 1990). На всех Т-клетках инфильтрата обнаруживается маркер CD28, который, по-видимому, необходим для развития иммунного ответа на *H. pylori*, так как именно с его участием Т-лимфоциты связываются с комплексом гистосовместимости на эпителиальных клетках (см. ниже) (Gang Y. et al., 1997).

В ответ на инвазию слизистых оболочек *H. pylori* включается В-клеточное звено иммунитета и синтезируются антихеликобактерные антитела классов IgA и IgG (Futagarni et al., 1998). Характерный для раннего иммунного ответа синтез IgM не установлен ни в одном исследовании. Это обстоятельство может свидетельствовать о длительном течении хеликобактерной инфекции до ее клинического проявления.

IgA вырабатываются как в слизистых оболочках ЖКТ, так и секретируются в слизистые оболочки из плазмы крови (Ahlstedt I. et al., 1998). IgG поступают из плазмы, где сохраняются длительное время, по-видимому, в течение всей жизни. Поэтому их содержание используют для диагностики ранее перенесенной *H. pylori*-инфекции (Studenikin M.Ya. et al., 1995; Toyonagava A. et al., 2000).

Серологическая диагностика *H. pylori*-инфекции рассматривается как наименее дорогая, наиболее доступная, эффективная и специфическая (Бельмер С.В. и др., 2000; Исаков В.А., Цодиков Г.В., 2000).

Примерно у 25% пациентов с инвазией *H. pylori* обнаружены аутоантитела к H⁺, K⁺-АТФазе париетальных клеток желудка. Образование этих аутоантител может быть вызвано перекрестными антигенными детерминантами некоторых штаммов и H⁺, K⁺-АТФазы или же изменением антигенной структуры клеток под влиянием продуктов жизнедеятельности хеликобактера. Образование аутоантител приводит к повреждению клеток ЖКТ, что может вызывать их гибель (Appelmelk B.J. et al., 1998; Claeys D. et al., 1998; Negrini R., Appelmelk B.J., 1997).

Изменение активности В-клеточного звена иммунитета не является ярко выраженным. Основные отклонения при инфекции *H. pylori* обнаруживаются в Т-клеточном звене иммунитета: хеликобактер вызывает извращение соотношения числа Т-хелперных лимфоцитов (Kountouras J. et al., 2000).

При развитии хеликобактерной инфекции наблюдается лимфоидная инфильтрация слизистых оболочек ЖКТ. В лимфоидном инфильтрате СОЖ имеется большее число CD4⁺-клеток (Т-хелперов), чем у здоровых доноров и больных гастритом типов А и С (Di T.A., 1995; Hartz R.A. et al., 1996).

Так как клоны CD4⁺-клеток могут содержать Т-хелперы как 1-го типа (Th1), так и 2-го (Th²), в ряде работ идентифицировались подтипы CD4⁺-клеток по тем цитокинам, которые они продуцируют.

Th¹-лимфоцитам свойствен биосинтез ИФН γ , IL-2, фактора некроза опухоли α (ФНО- α), тогда как Th²-клетки характеризуются продукцией IL-4, IL-5 и IL-6 (Kuo C.T., Leiden J.M., 1999). В норме соотношение числа Th¹/Th²-лимфоцитов сбалансировано. Эти клетки последовательно участвуют в обеспечении нормального иммунного ответа на разных этапах его развития (Rwapaqani S., 1999). Однако при ряде болезней возможен дисбаланс соотношения числа Th¹/Th². Увеличение количества Th²-лимфоцитов сопровождается развитием аллергии, а числа Th-клеток — цитотоксическими и аутоиммунными поражениями (Abbas A.K. et al., 1996).

Хеликобактерная инвазия характеризуется гиперреактивностью Т-хелперов 1-го типа, тогда как активность Th²-клеток практически не затронута. Это позволило некоторым авторам (Ihan A. et al., 2000; Lohoff M. et al., 2000; Ren Z. et al., 2000) рассматривать Th¹-лимфоциты как эффекторы инфекции, вызванной *H. pylori*.

При хеликобактерном гастрите обнаружено увеличение соотношения числа Th/Th² в лимфоидном инфильтрате (Karttuner R. et al., 1995), а при *H. pylori*-ассоциированной ЯБЖ — повышение продукции ФНО- α (Bauditz J. et al., 1999) и ИФН γ (Bauditz J. et al., 1999). Увеличение содержания ФНО- α при хеликобактерной инфекции коррелирует с концентрацией ИФН γ и не коррелирует с содержанием IL-4 (Ahlstedt I. et al., 1998), т.е. рост числа Th¹-клеток происходит без изменения количества Th²-лимфоцитов. Необходимо отметить, что ИФН γ является защитным противовирусным противовоспалительным регуляторным цитокином. Его действие на клетки неспецифическое. Оно основано на связывании с ИФН-рецепторами. В результате активируется тирозинкиназа, осуществляющая фосфорилирование факторов инициации трансляции, что приводит к замедлению процессов биосинтеза белка в клетках (Ершов Ф.И., 1996). Поэтому длительная чрезмерная продукция ИФН γ , индуцированная *H. pylori*, нарушает метаболизм и секрецию слизи и СК, обуславливает повреждение эпителиальных клеток ЖКТ (Ершов Ф.И. и др., 1998).

ИФН γ существенно увеличивает также экспрессию молекул главного комплекса (или системы) гистосовместимости II класса (major histocompatibility complex — МНС) и в меньшей степени — молекул МНС I класса (Steeg P.S. et al., 1982). Этот процесс потенцируется хеликобактером (Enystrand L. et al., 1989). Увеличение экспрессии молекул МНС стимулирует развитие иммунного ответа и адгезию иммуноцитов (Ройт А. и др., 2000). Однако хеликобактер извращает эту иммунную реакцию, и нормальная реакция иммунной системы становится патологической.

Так, доказано, что *H. pylori* взаимодействует с молекулами МНС II класса на поверхности эпителиальных клеток, запуская процесс апоптоза в этих клетках (Fan X. et al., 1998; Wang J. et al., 2000). Есть данные, что увеличение интенсивности апоптотической гибели клеток наряду с нарушением клеточного обновления (увеличением пролиферативного потенциала и апоптоза) приводит к развитию хронического поражения слизистых оболочек ЖКТ при хеликобактер-ассоциированной патологии (Маев И.В. и др., 2006; Нургалиева Б.К. и др., 2005; Осадчук А.М. и др., 2007). При этом в соотноше-

нии выраженности апоптозной и пролиферативной активности, возможно, кроется причина развития того или иного патологического состояния (ХГ, язва). С другой стороны, этот процесс может обуславливать дисплазию (метаплазию) эпителия СОЖ, что принято рассматривать как предраковое состояние. Исследованиями А.М. Осадчука и соавт. (2007) показано, что при всех формах заболеваний желудка, ассоциированных с *H. pylori*, наблюдается значительное увеличение как пролиферативной, так и антиапоптозной активности эпителиоцитов желудка и относительно низкое возрастание индекса апоптоза. Авторами обнаружено, что при ЯБЖ, в сравнении с хроническим хеликобактер-ассоциированным гастритом и прочей патологией желудка, связанной с патологической активностью пилорического хеликобактера, выявлено наименьшее нарушение клеточного гомеостаза и соответственно более редко наблюдаемая картина тотального поражения СОЖ атрофическим процессом. При этом сама ЯБ желудочной локализации является как бы начальной стадией нарушения клеточного обновления СОЖ в цепочке: ЯБЖ, хронический атрофический мултифокальный гастрит, хронический атрофический мултифокальный гастрит с наличием аденоматозных полипов, РЖ кишечного типа. Подробнее о проблеме, связанной с явлениями метаплазии, дисплазии и онкопатологии желудка, см. гл. 7, 8 и 11.

Как отмечено выше, под влиянием *H. pylori* увеличивается синтез ФНО- α , который, как и ИФН γ , рассматривается в качестве цитокина, способного в высоких концентрациях поражать клетки собственного организма. Это связано, видимо, с тем, что ФНО- α угнетает клеточное деление, замедляет процессы регенерации и репарации тканей (Ройт А. и др., 2000).

Так, показано, что при хеликобактерной инвазии введение специфических ингибиторов биосинтеза ФНО- α уменьшало повреждение слизистой оболочки желудка, тогда как при дополнительном введении ФНО- α стимулировалась гибель клеток вне зависимости от наличия инфекции *H. pylori* (Wallace J.L. et al., 1997).

Помимо Т-клеток, многие цитокины (IL-1, IL-6, IL-8, ФНО- α и др.) могут продуцироваться макрофагами, которые в большом количестве обнаруживаются в лимфоидном инфильтрате. Активирующим сигналом для их синтеза макрофагами могут служить цитокины, вырабатываемые Т-клетками или другими макрофагами. Однако доказано, что наиболее существенное значение в стимуляции биосинтеза цитокинов макрофагами имеют продукты жизнедеятельности *H. pylori* (рис. 10.5) (Harris P., Smith P.D., 1997).

Цитокины, в первую очередь интерферон γ и ФНО- α , увеличивают биосинтез оксида азота (эндогенного вазодилатирующего фактора), который в небольшой концентрации необходим для нормальной функции тканей. Однако высокое содержание оксида азота токсично, что индуцирует апоптотическую гибель клеток. Поэтому увеличение его биосинтеза является одним из механизмов повреждения клеток ЖКТ при инвазии хеликобактером, а введение ингибиторов биосинтеза оксида азота уменьшает повреждение (Wallace J.L., 1997).

Результаты экспериментальных данных позволяют сделать вывод, что такие цитокины, как интерферон γ , ФНО- α , участвуют не только в фор-

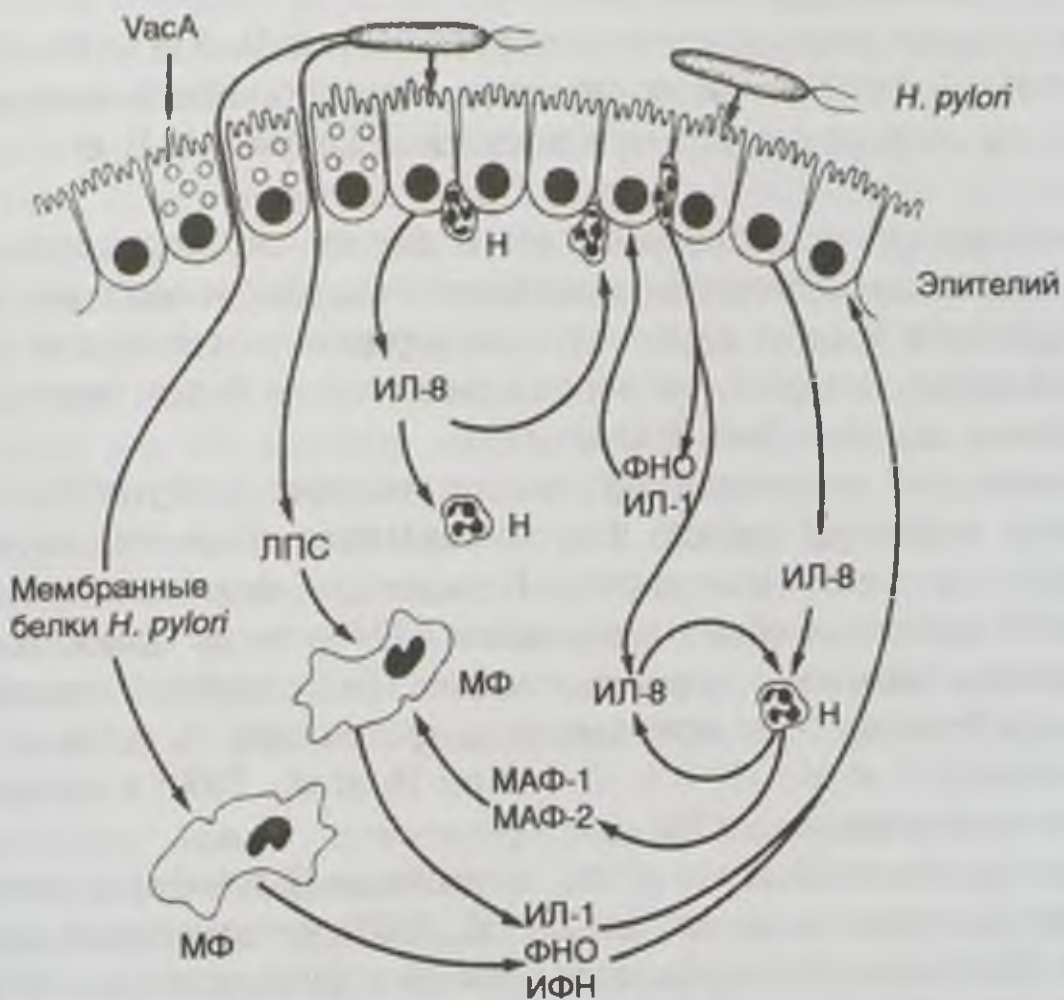


Рис. 10.5. Индукция продукции цитокинов клетками эпителия и иммунными клетками в ответ на инфицирование *H. pylori* (Crabtree J.A., 1997). МАФ — макрофаг-активирующий фактор

мировании иммунного ответа на хеликобактерную инфекцию и в повреждении клеток ЖКТ, но и в изменении активности нервной системы под их влиянием. Вырабатываемый макрофагами IL-1 может вызывать лихорадочное состояние (Harris P., Smith P.D., 1997; Wallace J.L., 1997). Под влиянием цитокинов могут изменяться секреция субстанции P, увеличиваться синтез соматостатина, гистамина в крови и в центральной нервной системе (Wallace J.L., 1997).

Описанные изменения местного иммунитета обратимы. Благодаря эрадикации *H. pylori* нормализуется соотношение числа Th^1/Th^2 слизистых оболочек ЖКТ. Так, через 6 и 12 мес после антихеликобактерной терапии продукция ИФН γ лимфоцитами слизистых оболочек существенно снижается по сравнению с таковой у нелеченых больных и практически не отличается у здоровых доноров (Wallace J.L. et al., 2000).

Учитывая преимущественную стимуляцию Th^1 -лимфоцитов при хеликобактериозе, предложено использовать вакцины, способствующие возрастанию числа Th^2 -клеток (Jiang B. et al., 1998), которые являются естественными ингибиторами Т-хелперов 1-го типа.

Хеликобактерная инфекция затрагивает не только функцию иммунокомпетентных клеток ЖКТ, но и эпителиальных клеток слизистых оболочек. Так, обнаружено увеличение секреции IL-8 (Ohsuga M. et al., 2000) и IL-12 (Hida N.

et al., 1999) клетками желудка при инфицировании *H. pylori*, что, вероятно, вызвано воспалительным процессом.

Имеются также данные о стимуляции биосинтеза IL-8 (а не IL-12) под влиянием ИФН γ и ФНО- α или их сочетания при хеликобактерной инфекции. Подобная стимуляция в норме не встречается (Bamford K. V. et al., 1997) (см. рис. 10.5).

Вне зависимости от локализации хеликобактерного поражения (желудок, двенадцатиперстная кишка) обнаруживаются сходные изменения продукции IL-8. Эрадикация *H. pylori* приводит к сопоставимому снижению продукции этого лимфокина, который, однако, сохраняется на более высоком уровне, чем у здоровых доноров (Sato Y. et al., 1999).

В то время как изменения активности местного иммунитета при хеликобактерной инфекции хорошо изучены, имеются лишь отдельные данные о состоянии системного иммунитета. В частности, показано, что при хеликобактерной инфекции общее содержание CD4⁺-клеток крови не изменено по сравнению с таковым у здоровых доноров. После тройной терапии (с омепразолом), в течение 3 мес приводящей к эрадикации *H. pylori*, содержание IL-6 (Kountouras J. et al., 2000) и IL-1 (Kirn H. et al., 2000) в крови не изменяется, т.е. не затрагиваются Th².

Однако, по данным Z. Ren и соавт., эрадикация *H. pylori* приводит к снижению уровня IL-4 в плазме крови (Ren Z. et al., 2000), что говорит об уменьшении числа Th¹. Возможно, такие различия связаны с функциональным дисбалансом этих клеток (см. ниже) при хеликобактерной инвазии или же с различной видовой специфичностью штаммов *H. pylori* в этих исследованиях.

При хеликобактерной инфекции у женщин обнаружено возрастание титров ИФН γ в плазме крови, тогда как у мужчин концентрация этого цитокина не отличалась от таковой у здоровых доноров. Эрадикационная терапия не приводит к изменению уровня ИФН γ (Ren Z. et al., 2000).

Отмеченное в ряде работ (Kirn H. et al., 2000) увеличение содержания IL-8 в крови, вероятнее всего, связано с повышением его продукции клетками слизистых оболочек ЖКТ в ответ на хеликобактерную инфекцию.

Таким образом, при хеликобактерной инфекции наблюдаются существенные сдвиги в системе T-клеточного иммунитета. Они касаются прежде всего T-хелперов 1-го типа, в связи с чем изменяется содержание цитокинов в крови и слизистых оболочках ЖКТ. Не вдаваясь в детали, эти изменения можно считать следствием воспаления, вызванного *H. pylori* (Lehmann F.S., Stalder G.A., 1998). Однако, по-видимому, существует еще несколько механизмов, определяющих подобные изменения иммунной системы при хеликобактерной инфекции.

Одним из механизмов влияния *H. pylori* на иммунную систему могла бы быть повышенная миграция Th¹-лимфоцитов из крови в слизистые оболочки и последующая активация. Так, показано, что хеликобактерная уреазы усиливает хоминг Th¹-клеток. Доказано, что *H. pylori* и/или продукты его жизнедеятельности влияют на активность субпопуляций лимфоцитов.

При введении уреазы, гомогената хеликобактера, бактерии или ее ДНК в культуру мононуклеарных клеток периферической крови здоровых доноров обнаружено увеличение синтеза ИФН γ , ФНО- α и IL-12, что говорит об акти-

вазии Th¹-клеток. Биосинтез IL-2 и IL-5 не был затронут (Meyer F. et al., 2000), т.е. в интактных условиях функция Th²-клеток не изменена. Отмечено снижение митогенстимулированной пролиферации лимфоцитов и продукции ими IL-2 под влиянием клеток *H. pylori* или их ДНК (Meyer F. et al., 2000), что свидетельствует о супрессии функционального резерва Т-хелперов 2-го типа.

Кроме того, *H. pylori* мог бы влиять на эту активность Th¹-клеток за счет изменения минерального обмена, в первую очередь цинка, так как именно этот микроэлемент определяет созревание и дифференцировку Т-клеток по пути Th¹-лимфоцитов, не затрагивая Th²-клетки (Prasad A.S., 1998).

Заметим, что цинк также необходим для развития и дифференцировки *H. pylori*, тогда как его высокая концентрация токсична для этой бактерии (Prasad A.S., 1998). Поэтому некоторые соединения цинка обладают противохеликобактерной активностью (Матсукура Т., Танака Х., 2000).

О необходимости цинка в жизнедеятельности *H. pylori* также свидетельствует следующий факт: у хеликобактерсеропозитивных пациентов даже при повышенном потреблении цинка с пищей содержание этого микроэлемента в крови не отличается от такового у серонегативных (Toyonagava A. et al., 2000).

В настоящее время идентифицированы хеликобактерные белки-транспортеры цинка (Herrmann L. et al., 1999). Штаммы *H. pylori*, не имеющие этих белков, более чувствительны к действию цитрата висмута (Mobley H.L. et al., 1999), т.е. экспрессию белков-переносчиков можно рассматривать как один из факторов толерантности хеликобактера. Штаммы, экспрессирующие белки-переносчики, вызывают более выраженные изменения Т-клеточного звена иммунитета, чем штаммы *H. pylori*, в которых эти белки не экспрессируются (Herrmann L. et al., 1999; Herrmann L., Mobley H.L. et al., 1999).

Таким образом, хеликобактерная инвазия протекает длительно. Инфицирование *H. pylori* вызывает изменения в иммунной системе, прежде всего затрагивая Т-клеточный иммунитет (Robinson K et al., 2008). Специфические свойства хеликобактера позволяют ему «ускользнуть» из-под надзора иммунной системы.

Наблюдаемые изменения реактивности иммунной системы тесно связаны с патогенезом хеликобактерной инвазии. Повреждение клеток слизистых оболочек ЖКТ и последующее развитие ХГ или ЯБ связано не столько с жизнедеятельностью *H. pylori*, сколько с индуцированной им аутоиммунной агрессией (рис. 10.6).

Так как до настоящего времени нет данных, которые бы позволили сделать заключение, что активация иммунной системы при хеликобактериозе приводит к эффективной эрадикации патогена, необходима разработка иммунокорректирующих мероприятий при *H. pylori*-инфекции. К сожалению, вопросы иммунной коррекции при хеликобактериозе практически не разработаны.

С нашей точки зрения, как следует из упомянутых литературных данных, эффективным методом воздействия на иммунную систему могло бы стать введение в комплекс терапии микроэлементов, в частности цинка. Надеемся,

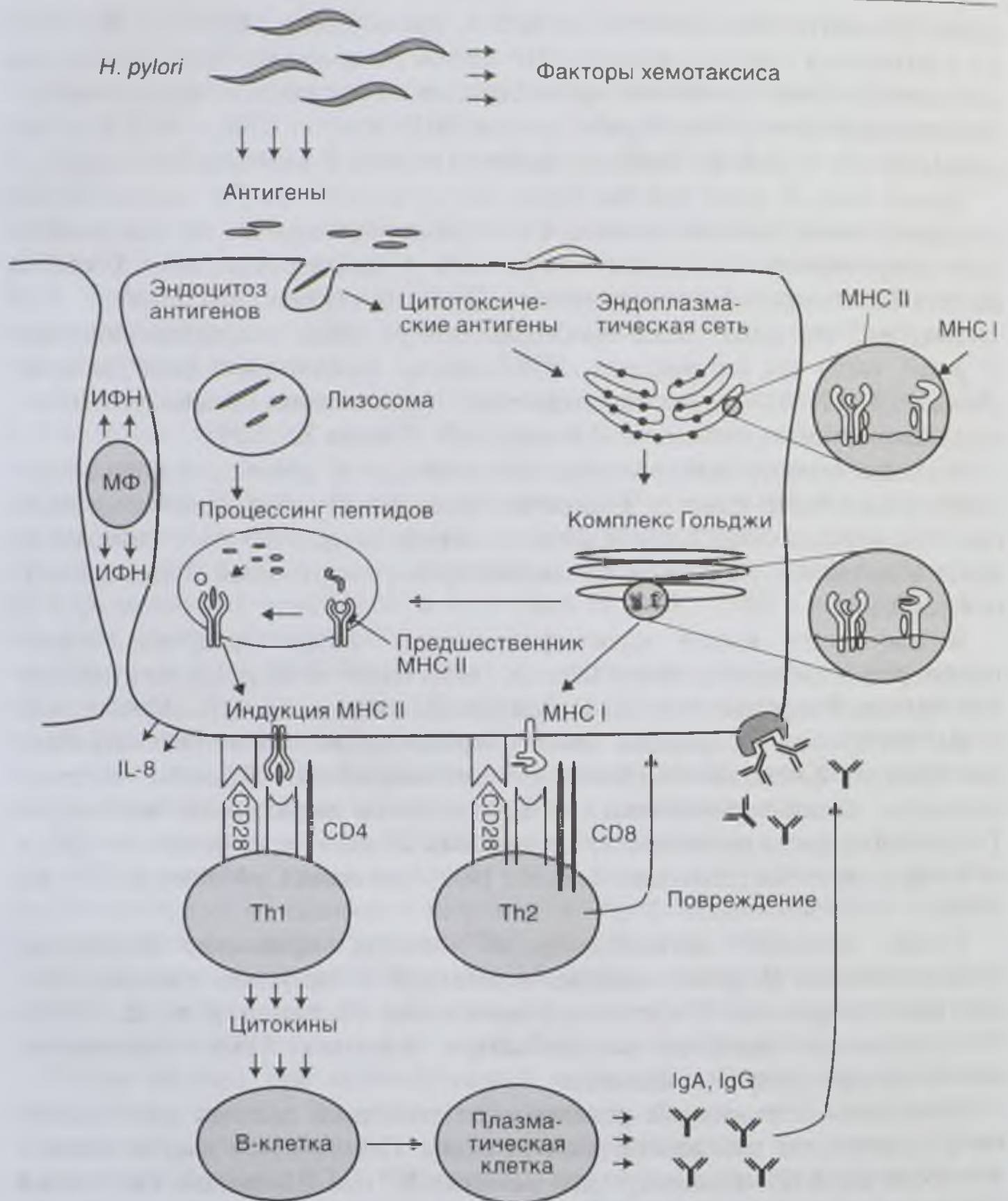


Рис. 10.6. Повреждение клеток эпителия при хеликобактерной инфекции (Gang Y. et al., 1997)

что дальнейшие исследования иммунной системы при инвазии *H. pylori* позволят разработать методы избирательного влияния на иммунные процессы. Несомненно, это будет способствовать снижению повреждения клеток ЖКТ и повышению качества лечения.

В литературе сегодня широко обсуждается вопрос о роли хеликобактерной инфекции в развитии эрозивных поражений гастродуоденальной слизистой оболочки. Согласно результатам современных исследователей, контаминация

СОЖ и участков желудочной метаплазии в ДПК *H. pylori* составила от 66 до 85% при локализации эрозий в желудке (Москалев А. В., 1999; Базарова М. А. и др., 2003; Annibale B. et al., 2000). Некоторые авторы считают, что важная роль *H. pylori* в возникновении эрозий подтверждается не столько высоким уровнем контаминации СОЖ (примерно с такой же частотой они колонизируют гастродуоденальную слизистую в общей популяции), сколько выраженным эффектом ЭТ, который четко коррелирует с частотой ликвидации эрозивных поражений (Циммерман Я. С., Ведерников В. Е., 2001; Griffin M. R., 1998; Scott D. R. et al., 2000; De Lceest H. T. J. I. et al., 2004; Kimura S., Tanaka M., 2004). Тем не менее большинство исследователей не считают данный микроорганизм основным патогенетическим фактором развития хронического эрозивного процесса (Гриневич В. Б., Успенский Ю. П., 1998). Пока нет однозначного ответа и на вопрос о возможном его участии в развитии острых эрозий СОЖ (Шептулин А. А., 1999; Griffin M. R., 1998). Наряду с хеликобактерией инфекцией в зоне эрозий часто обнаруживаются ассоциации прочих микроорганизмов (Вахрушев Я. М., Никишина Е. В., 1999).

Вместе с тем появление патогенной микрофлоры становится возможным лишь в условиях иммунных нарушений, которые занимают существенное место как в патогенезе ЯБ, так и эрозивных поражений СОЖ (Блюдникова В. С., 1999; Москалев А. В., 1999).

10.4.2. Роль кислотного фактора в поражении *H. pylori* двенадцатиперстной кишки при язвенной болезни с локализацией в двенадцатиперстной кишке и в целом в патогенезе язвенной болезни

Как уже сказано, основным местообитанием *H. pylori* является слизистая оболочка антрального отдела желудка, пораженная воспалительно-атрофическим процессом. Для развития хеликобактер-ассоциированной ЯБ с локализацией в ДПК и дуоденита необходимо несколько условий, среди которых основным является наличие в слизистой ДПК участков желудочной метаплазии, которая, в свою очередь, связана с избыточным закислением в ДПК (Wyatt J. I., Rathbone B. J. et al., 1987; Hui W. M., Lam S. K. et al., 1987; Blanco M., Pajares J. M. et al., 1988; Scott B. V., 1998; Chang C. S. et al., 1999). Таким образом, ассоциированная с *H. pylori* ЯБДПК и дуоденит, по-видимому, развиваются на фоне кислотно-пептической агрессии в ДПК, т.е. одновременно являются и кислотно-зависимой патологией. Впрочем, в настоящее время существуют результаты исследований, как подтверждающие, так и отрицающие наличие корреляции между закислением ДПК, метаплазией и инфицированием пилорическим хеликобактером (El-Omag E. M. et al., 1995; Hogan D. L. et al., 1996 и др.). Вместе с тем данные, полученные L. Veijola, A. Sankila и соавт. (2003), свидетельствуют о значительно большем (58%) проценте желудочной метаплазии в ДПК при ЯБ с локализацией в ДПК, чем при язве желудка дистальной локализации (31%) и тем более при проксимальной желудочной локализации язвы (2%). Что же касается пилорического хеликобактера и желудочной метаплазии в ДПК, то авторы

считают, что наличие желудочной метаплазии и подтвержденного хеликобактериоза в ДПК является показанием к эрадикации *H. pylori* даже без эндоскопических признаков наличия язвы и язвенного анамнеза.

Следует иметь в виду, что после эрадикации желудочная метаплазия в ДПК по распространенности и степени существенно не изменяется, но с устранением инфекции риск рецидивов сводится к нулю (Harris A.W., Gummert P.A. et al., 1996; Malfertheiner P. et al., 2009).

Причин гиперпродукции СК в желудке при инфицировании *H. pylori* несколько. Среди них основной является нарушение регуляции кислотообразования через прямое влияние *H. pylori* на секреторный процесс, путем избыточного ощелачивания антрального отдела желудка продуктами гидролиза мочевины уреазой, вырабатываемой данными бактериями. Следствием избыточного ощелачивания является гипергастринемия, приводящая, в свою очередь, к гиперпродукции СК. Увеличение в антральном отделе числа G-клеток, вырабатывающих гастрин, также в определенной степени зависит от степени обсемененности *H. pylori* антрального отдела желудка. Кроме того, доказано, что между инвазией *H. pylori*, иммунными процессами и снижением плотности D-клеток в антральном отделе желудка существует прямая зависимость от степени воспалительных изменений в антральном отделе желудка, выраженности хеликобактер-ассоциированного гастрита. Определено, что и образуемый *H. pylori* аммиак действует двояко: как на G-клетки, приводя к гастринемии, так и на D-клетки, ингибируя выделение соматостатина, что вместе приводит к выраженной гиперсекреции HCl (Wong B.C. et al., 2001). Нарушения в гастриневом и соматостатиновом звеньях регуляции кислотообразования при хеликобактерном гастрите также обусловлены самим процессом специфического воспаления и его медиаторами (цитокинами и эпидермальными факторами роста), синтезируемыми в слизистой антрального отдела желудка в ответ на инфицирование *H. pylori*, особенно выраженное у цитотоксичных штаммов. Данные штаммы могут не только вызывать выраженное воспаление в желудке, но и способствовать развитию деструктивных процессов — язвообразованию, в том числе в ДПК в участках желудочной метаплазии; так образуется язвенный дефект.

Говоря о механизмах реализации гиперхлоргидрии при хеликобактерном поражении, нельзя обойти и роль гистамина. Вырабатываемый тканевыми базофилами (тучными клетками), ECL-клетками и гистаминергическими нервными структурами медиатор гистамин, как и гиперплазия ECL-клеток, также участвует в осуществлении стойкой гиперхлоргидрии. Причем все звенья патологической цепи, приводящей к избыточному закислению в ДПК, взаимосвязаны друг с другом и замкнуты на инфекцию *H. pylori* и ассоциированный с ней гастрит.

Косвенным подтверждением роли пилорического хеликобактера в модулировании агрессивности кислотного фактора является раскрытие отечественной группой ученых под руководством академика В.Т. Ивашкина ранее неизвестных молекулярных механизмов (влияние ЭТ *H. pylori* на активность фермента H, K-АТФазы и других мембранных АТФаз), лежащих в основе сни-

жения базальной и стимулированной желудочной кислотной продукции после излечения *H. pylori* при ЯБ.

Таким образом, хеликобактер-ассоциированный гастрит через факторы воспаления, продукты жизнедеятельности *H. pylori*, гормональные агенты вызывает гиперхлоргидрию, которая, в свою очередь, готовит почву (желудочная метаплазия эпителия ДПК) в ДПК для экспансии воспаления, дуоденита и последующего язвообразования. Причем в сочетании с особо вирулентными, цитотоксическими свойствами некоторых штаммов бактерий и прочих агрессивных факторов дуоденальной среды, при снижении защитных свойств слизистого барьера и нарушении микроциркуляции (в том числе при участии *H. pylori*), наследственной предрасположенности язвообразование предрешено. Другими словами, дуоденит, вызванный *H. pylori*, является по своей природе процессом, непосредственно связанным с хеликобактер-ассоциированным гастритом.

Таким образом, роль *H. pylori*-инфекции в развитии ассоциированной с данным микроорганизмом ЯБЖ и ДПК считается доказанной. Такое заболевание классифицируется как ЯБ, ассоциированная с *H. pylori*. Встречаемость этой формы ЯБ, по данным многих авторов, как уже было указано выше, составляет в среднем около 80% в популяции.

Такой подход создает единственно правильное направление в терапии хеликобактер-ассоциированной патологии желудка и ДПК, направленное на обязательность эрадикации *H. pylori*. Так как именно *H. pylori* при своей персистенции на желудочном эпителии, независимо от локализации в ЖКТ, создает условия для хронизации воспалительного и деструктивного процессов в слизистой ДПК, а в желудке, кроме того, может приводить через фазы кишечной метаплазии, дисплазии и к опухолевому процессу (аденокарцинома желудка) (см. рис. 10.7 на цветной вклейке).

Что же касается хронизации воспалительно-деструктивных процессов в ДПК, их персистенции, чередований обострений и ремиссий, то и здесь исследованиями целого ряда ученых показана ключевая роль инфекции *H. pylori*. Экспериментально доказано, что у животных с экспериментальными язвами *H. pylori* значительно замедляет репарацию, в том числе активизируя явления апоптоза (Moss S.F., Calam J. et al., 1996; Wagner S., Veil W. et al., 1997). Основными факторами, замедляющими процесс заживления и восстановления слизистой, являются вызванные *H. pylori* нарушения микроциркуляции (нарушение ангиогенеза), секреция цитокинов и дисбаланс в гормональном равновесии эндокринной системы желудка и ДПК (соматостатин/гастрин) (Goldenberg M.M., Honkomp L.J. et al., 1975; Hojo M., Miwa H. et al., 2001). Причем данные явления более выражены при инвазии особо цитотоксичными штаммами *H. pylori* (Исаков В.А., Домарадский И.В., 2003).

В целом в настоящее время роль *H. pylori* в этиологии ЯБ и хронических воспалительно-деструктивных процессов в гастродуоденальной зоне настолько очевидна, что рассматривать прочие факторы можно, только исключив инвазию *H. pylori*. Вместе с тем ничто не исключает возможности влияния одновременно нескольких этиологических факторов.

Усиление воздействия ацидопептического фактора, связанное с увеличением массы секреторных клеток желудка, и увеличение продукции СК и пепсина, как уже неоднократно постулировалось выше, является главным фактором агрессии по отношению к слизистой оболочке желудка и, особенно, ДПК, без которого нет язвообразования (Tytgat G.N. J., 2011). Механизм гиперсекреции, гиперацидности и повышения протеолитической активности желудочного секрета у больных с ЯБ может быть обусловлен рядом факторов (Циммерман Я.С., 2000; Lam S.K., 1984; Holt K.M., Isenberg J.I., 1985; Soll A.H., 1989; Eysselein V.E. et al., 1992):

- повышением тонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы (у 2/3 больных с ЯБДПК);
- избыточным выделением нейромедиатора ацетилхолина, действующего непосредственно на рецепторы париетальных и главных клеток желудочных желез, при одновременном снижении активности ацетилхолинэстеразы;
- усилением высвобождения под действием ацетилхолина, бомбезина и других факторов гастрина из G-клеток пилороантрального отдела желудка, гистамина из ECL-клеток слизистой желудка, стимуляцией образования циклических нуклеотидов (цАМФ, циклический гуанозинмонофосфат), приводящей к активизации кислотообразования;
- нарушением нормального функционирования ингибирующего желудочное кислотообразование механизма (антродуоденального кислотного тормоза) с помощью SS, секретина, холецистокинина-панкреозимина, вазоактивного интестинального пептида, энтероглюкагона и др., в том числе из-за длительной ацидификации ДПК и атрофических процессов в ДПК, распространенной желудочной метаплазии;
- другими вариантами гипергастринемии (деятельность *H. pylori*);
- генетически детерминированной или развившейся при жизни (в том числе под действием гастрина) гиперплазией обкладочных клеток с увеличением их массы;
- нарушением деятельности «больших» эндокринных желез, стимулирующих кислотообразование (глюкокортикоиды, инсулин, паратгормон и др.) и тормозящих кислотную продукцию (минералокортикоиды, глюкагон, эстрогены и др.).

Вместе с тем следует помнить, что СК может оказывать повреждающее воздействие на слизистую ДПК главным образом через активизацию пепсина, который способен разрушать клеточные и тканевые структуры, а активизация кислотно-пептического фактора, реализация его патогенных свойств возможна только при дисбалансе с факторами защиты (Malferteiner P. et al., 2009; Chugh T. et al., 2011; Tytgat G.N. J., 2011) (см. рис. 10.8 на цветной вклейке).

В модификации, предложенной Ю.И. Фишзоном-Рыссом и Е.С. Рыссом, к защитным факторам относятся: факторы, обеспечивающие резистентность гастродуоденальной слизистой (защитный слизистый барьер); активная регенерация; достаточное кровоснабжение; антродуоденальный кислотный «тормоз».

К факторам агрессии относятся гиперпродукция соляной кислоты и пепсина на основе гиперплазии фундальной слизистой, ваготонии, гиперпродук-

ции гастрина, гиперреактивности обкладочных клеток, а также травматизация гастродуоденальной слизистой и гастродуоденальная дисмоторика.

В последнее время к агрессивным факторам были добавлены аспартальные ферменты (пепсиногены, катепсины D и E), лизолецитин и желчные кислоты, обратная диффузия водородных ионов, нестероидные противовоспалительные, *H. pylori*, грибы рода *Candida*, вирусы герпеса, ЦМВ, пищевые и прочие антигены (Johnson A.G., McDermott S.J., 1974; Troppman C., 1995; Kurata J.H., Nogawa A.N., 1997).

Защитные факторы — простагландины, местная иммунная система желудка и ДПК (Malfertheiner P. et al., 2009; Chugh T. et al., 2011). Простагландины играют центральную роль в желудочной эпителиальной защите и регенерации клеток. Желудочная слизистая оболочка содержит высокие уровни простагландинов, которые регулируют выделение бикарбоната СОЖ и слизи, активность париетальных клеток, уровень кровотока, реституции эпителиальных клеток (Chugh T. et al., 2011). Кроме того, простагландин E1 предположительно повышает выработку гликопротеидов желудочной слизи, в частности N-ацетилнейраминовой кислоты и бикарбонатов, тем самым восстанавливаются защитные свойства СОЖ, улучшается ее микроциркуляция. У больных эрозивным гастритом содержание простагландинов E и E2 α в крае дефекта СО и околоэрозивной зоне снижается (Маев И.В. и др., 1999).

Очень важны сохранность и функционирование защитного слизистого барьера (прикрепленной слизи), состоящего из муцинов, фосфолипидов, трефойловых пептидов (митогенное и антиапоптозное действия), EGF, (TGF- α), NO-зависимой секреции бикарбонатов, состояния плотных межклеточных контактов (Лапина Т.Л., 2006; Tytgat G.N.J., 2011).

Однако очевидная роль слизистого барьера в поддержании цитопротекции, в первую очередь к протеолитическим ферментам, некоторыми авторами подвергается сомнению (Morris G.P., 1985). С помощью световой и электронной микроскопии автору не удалось подтвердить наличие непрерывного слоя слизи на неповрежденной слизистой оболочке, обнаружено, что слизистая оболочка лишь частично покрыта смесью клеток слущенного эпителия и слизи. Автор предполагает, что истинный слизисто-бикарбонатный барьер возникает как ответ на повреждение и функционирует в процессе реституции. При этом локализованное покрытие из слизи и слущенных клеток над областью повреждения создает барьер, в котором секретлируемые бикарбонаты могут нейтрализовать кислоту. У больных с ЯБДПК некоторые исследователи отмечали уменьшение образования и секреции слизи и бикарбонатов желудком и двенадцатиперстной кишкой, причем у большинства, по-видимому, наследственного характера (Малов Ю.С., 1993).

Следующим важным фактором защиты СОЖ и ДПК является уровень эпителия — эпителиальный барьер, включающий поддержание нормального метаболизма клеток, обеспечивающего трансмембранную устойчивость, функционирование кислотно-щелочного транспортного механизма, необходимого для поддержания внутриклеточного рН (в дополнение к эпителиальному бикарбонату). Этот барьер регулируется местными факторами, в том числе фактором эпидермального роста (EGF) (Chen M.C., Olson C. et al.,

1991). Заживление крупных дефектов слизистой, например язвенных дефектов, регулируется многими биологически активными субстанциями, в том числе указанным выше фактором роста EGF, факторами роста фибробластов и гепатоцитов, а также другими пептидами (Levi S. et al., 1990; Barnard J. et al., 1995; Folkman J., 1995).

Когда происходит поверхностное повреждение слизистой оболочки, непрерывность эпителиального пласта быстро восстанавливается за счет перемещения оставшихся эпителиальных клеток, путем реституции, восстановления первоначальной структуры слизистой. Так восстанавливаются небольшие дефекты. Процесс реституции идет в щелочной среде и блокируется при ишемии слизистой или низком pH среды (Lacy E.R., 1988; Feil W. et al., 1989).

Большое влияние на состояние клеточного барьера оказывают свободно-радикальные процессы. Установлено, что свободнорадикальные процессы являются составной частью общего универсального биологического механизма клеточного повреждения. У больных с эрозивно-язвенными процессами в желудке активируются процессы перекисного окисления липидов, проявляющиеся повышением концентрации диеновых конъюгатов, малонового диальдегида, супероксиланион-радикала, и снижается антиоксидантная защита в виде изменения концентрации супероксиддисмутазы и церулоплазмينا (Блюдникова В.С., 1990; Москалев А.В., 1999).

Следует также отметить, что равновесие «местных» факторов агрессии и защиты зависит главным образом от состояния нервно-гуморальной регуляции, генетических и иммунных факторов, и именно в этом и кроется причина, по которой ЯБ является не местной патологией желудка, ДПК, а всего организма.

Слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта, как неоднократно указывалось выше, является одним из важнейших барьеров организма, препятствующих поступлению во внутреннюю среду антигенов. При этом у больных с ЯБ довольно часто отмечается нарушение этого барьера, что ведет к поступлению в кровеносное русло ЖКТ нерасщепленных или расщепленных частично пищевых белков, продуктов жизнедеятельности микроорганизмов. Подтверждением этому служат положительные кожные пробы на пищевые белки, а у 86% больных с ЯБДПК выявляются антитела к олигопептидам. Содержание олигопептидов у больных с ЯБ в 1,5–2 раза выше, чем у здоровых людей. Олигопептиды, выделенные из крови больных людей, обладают, кроме антигенных свойств, еще и токсическим воздействием. Антигенное воздействие ведет к активизации как местного, так и общего иммунитета. Так, антигенное раздражение ведет к повышенной выработке IgA, уровень которого в слюне, желудочном, дуоденальном содержимом возрастает в 2–2,5 раза. Но и повышенная продукция секреторного IgA не обеспечивает связывания поступающих с пищей антигенов, а дальнейшее антигенное раздражение вызывает увеличение IgG как в слизистой оболочке, так и в крови. Причем первые изменения, учитывая автономность иммунной системы ЖКТ, происходят именно в местном звене, как клеточном, так и гуморальном. Это приводит к увеличению числа МЭЛ, увеличению количества иммуноглобулин-

продуцирующих клеток. Так, количество клеток, секретирующих IgM и IgA, увеличивается в 2–4 раза, а секретирующих IgG — в 13 раз. Проникновение антигенов в слизистую оболочку гастродуоденальной зоны ведет к развитию иммунокомплексного воспаления, циркулирующие в крови антигены сенсибилизируют не только слизистую гастродуоденальной зоны, но и весь организм, вызывая изменения как клеточного, так и гуморального иммунитета (Малов Ю.С., 1993). Интересно обнаружение того факта, что уровень иммуноглобулинов в крови зависит от возраста больных, фазы процесса, длительности и тяжести болезни и даже от времени года.

В целом, несмотря на целый ряд противоречий, дискуссионный вопрос о роли и происхождении кислотно-пептической агрессии и ее главном месте в патогенезе ЯБЖ и ДПК, раскрытие механизма синтеза СК париетальными клетками желудочных желез, контролирующегося внутриклеточным ферментом H^+, K^+ -АТФазой, привело к созданию высокоэффективных средств — ингибиторов протонной помпы для лечения язвенного поражения желудка и ДПК (Hersey S.J., Sachs G., 1995). Применение данных средств, сопровождающееся выраженным и стабильным ингибированием всех путей кислотообразования, ведет к гарантированному рубцеванию язвы. Это ли не самое убедительное доказательство участия разбираемого патогенетического фактора в патогенезе язвообразования в гастродуоденальной зоне, так метко охарактеризованного К. Шварцем еще сто лет назад (Tytgat G.N. J., 2011)!

Нарушение секреторной активности желудка наиболее рельефно выявляется с помощью рН-метрического исследования желудка и ДПК.

Обсуждая роль кислотно-пептического фактора в патогенезе эрозивных поражений гастродуоденальной слизистой оболочки, большинство авторов придерживаются мнения, что для возникновения эрозий необходимо присутствие СК в желудке (Циммерман Я.С., Ведерников В.Е., 2001). Однако в литературе встречаются работы, доказывающие отсутствие выраженной гиперацидности и преобладание нормо- и гипоацидных состояний при эрозивных изменениях СОЖ (Блинова Т.В., 1999; Москалев А.В., 1999).

Роль лекарственного поражения (НПВП/ГКС) СОЖ и ДПК в патогенезе язвообразования подробно рассмотрена в гл. 9.

10.4.3. Роль моторно-эвакуаторных нарушений желудка, двенадцатиперстной кишки в патогенезе язвенной болезни

Моторно-эвакуаторные нарушения наряду с кислотно-пептическим фактором рассматриваются как возможные разрешающие факторы риска возникновения эрозивно-язвенного поражения гастродуоденальной зоны (Рысс Е.С., Фишзон-Рысс Ю.И. 1990; Решетиллов Ю.И., 1990). Моторной функции желудка и ДПК отводится роль фактора, обеспечивающего физиологическую деятельность клапанных механизмов ЖКТ, поддержание постоянства рН-среды, своеобразие химического, ферментативного и микробного состава, а следовательно, и защиту слизистой оболочки (Витебский Я.Д., 1988; Циммерман Я.С., 1988; Радев Д., 1992; Бондаренко В.М., Мацулевич Т.В., 2007). Нарушение моторики, внутриполостного давления приводит вначале

к функциональным, а затем и органическим поражениям желудка и ДПК, формирует клиническую картину заболевания (Фролькис А. В., 1991).

Ослабление тонуса и перистальтической активности желудка, приводящее к стазу кислого содержимого и удлинению экспозиции кислотного-пептического воздействия на слизистую желудка, хроническое нарушение дуоденальной проходимости (дуоденостаз), как органический, так и функциональный (псевдообструкция), особенно в условиях гиперацидности и/или снижения ощелачивающей активности пилородуоденальной области, часто сопутствуют ЯБЖ и ДПК, другим заболеваниям гастродуоденальной зоны.

У пациентов, страдающих ЯБЖ, как с наличием рубцового стеноза привратника и стойкой задержкой эвакуации желудочного содержимого, так и при локализации язв в субкардиальном и кардиальном отделах желудка, имеет место резкое угнетение сократительной деятельности желудка, нарушение ритма желудочных сокращений, гипокинезия органа, вплоть до акинезии, приводящее к выраженному замедлению желудочной эвакуации (Ярема И. В., Уртаев Б. М., 2004). Еще в середине прошлого века экспериментально было показано влияние антрального стаза на уровень желудочного кислотообразования, его рост, за счет активации гастринового механизма (Курыгин А. А. и др., 1972; Кузьяев А. И., 1977; Циммерман Я. С., 1981; Dragstedt L. R., 1951; 1960; 1970; 1978; Lawson H. H., 1984). Эрозивно-язвенное поражение не только желудка, но и ДПК у больных со сниженной двигательной и эвакуаторной активностью желудка хорошо поддавалось лечению прокинетики, а моторные нарушения достоверно корригировались на фоне рубцевания язвенных дефектов. Все это послужило основанием считать, что как вторичные (рубцовые изменения), так и первичные (дискинетические) патологические процессы, вызывающие ослабление эвакуации из желудка, могут приводить к эрозивно-язвенным процессам в желудке (Куртяну Б. Н., Шептулин А. А., 1990). Однако следует иметь в виду, что далеко не у всех пациентов с ЯБ существуют нарушения эвакуаторной функции желудка, подобные расстройства, имеющие место у больных с хроническим АГ, могут не сопровождаться язвообразованием, а уровень гастринемии обусловлен не столько моторными нарушениями, сколько патологической активностью *H. pylori* как основной причины язвообразования в желудке и ДПК, дуоденогастральной регургитацией или комплексом указанных факторов.

Причины развития нарушений моторно-эвакуаторной функции ДПК при язвенном процессе в ДПК полностью не раскрыты. Однако несомненны сложные причинно-следственные взаимоотношения дуоденостаза с органическими заболеваниями желудка, ДПК, а также связанных с ней органов. В этой связи ряд исследователей рассматривают хроническую дуоденальную псевдообструкцию как причину ЯБДПК, хронических дуоденитов, хронических холециститов, панкреатитов, хронических атрофических гастритов с секреторной недостаточностью, язвообразования в желудке (Витебский Я. Д., 1988).

При ЯБДПК, как правило, отмечается гипермоторная дискинезия желудка, которая приводит к ускоренной эвакуации агрессивного кислого желудочного сока в двенадцатиперстную кишку. Анализ факторов свидетельствует о том, что наиболее значительным из них, препятствующим заживлению

дуоденальной язвы фактором является нарушение моторики, которое увеличивает время контакта СК и кислого желудочного химуса с поверхностью слизистой ДПК. Дуоденальная дисмоторика при нормальной желудочной секреции может создать избыток HCl и пепсина в луковице в местах локализации язв, как правило, это передняя или задняя стенка луковицы. В то же время при гиперсекреции желудочных желез происходит нарушение нейтрализации избытка HCl в луковице ДПК (Минушкин О.Н. и др., 1995). Снижение pH сопровождается, по данным М.А. Виноградовой с соавт., в одних случаях увеличением скорости продвижения химуса и снижением ошелачивания в ДПК, в других — резким снижением суммарной моторной активности: на фоне низкого тонуса кишки значительно уменьшается и ритмический компонент моторики, т.е. отмечается длительный стаз по типу «синдрома слепой кишки», что приводит к значительным изменениям слизистой оболочки кишки, способствует снижению ее резистентности, активации катаболических процессов, вплоть до язвообразования (Дегтярева И.И., Харченко Н.В., 1995).

Роль дуоденогастрального рефлюкса в патогенезе ХГ и эрозивно-язвенного поражения слизистой желудка и ДПК подробно описана в гл. 7.

10.4.4. Роль наследственно-конституционального фактора в патогенезе язвенной болезни

У многих больных, страдающих ЯБ как желудочной, так и двенадцатиперстной локализации, выявляется наследственная предрасположенность к возникновению данного заболевания. Причем предрасположенность к ЯБЖ и ДПК наследуется независимо друг от друга и имеет свои индивидуальные особенности. Так, анализ групповой принадлежности крови больных с ЯБЖ, в отличие от пациентов с дуоденальной язвой, выявил отсутствие преобладания у таких пациентов какой-либо одной группы крови (Куртяну Б.Н., Шептулин А.А., 1990).

Как показал клинико-генеалогический анализ, риск развития заболевания у кровных родственников больных первой степени родства в 3–4 раза выше, чем в популяции в целом. Описаны случаи «семейного язвенного синдрома», когда язвы одной локализации (обычно пилородуоденальные) обнаруживают у родителей и у их детей, при этом у больных с ЯБДПК, как правило, регистрируются 0 (I) группа крови, положительный резус-фактор, постпрандиальная гастринемия, низкая активность α_1 -антитрипсина и многие другие признаки. У таких пациентов с подросткового возраста отмечается склонность к желудочной гиперсекреции. Известно, что ЯБ, впервые диагностируемая в подростковом или даже детском возрасте, имеет, как правило, неблагоприятное течение — с частыми и упорными рецидивами и развитием различных осложнений. По данным I.M. Stanchev, дебют заболевания наступает на 10 лет раньше у лиц с отягощенной наследственностью. По литературным данным, частота наследственной отягощенности при ЯБ в целом составляет от 5,5 до 50% (Rimoin D.L., Rotter J.I., 1979; McConnell R. B., 1980; Rotter J.I., 1980), а желудочной локализации — 25,5% (Куртяну Б.Н., Шептулин А.А., 1990).

Как подчеркивают авторы, расхождения в частоте выявления наследственной предрасположенности могут быть связаны с многими факторами: изучение разных категорий тяжести больных, различные подходы к проведению исследований и др. Только при целенаправленном сборе семейного анамнеза у разных категорий пациентов с максимальным охватом родственников, их обследовании с использованием наряду с рентгенологическим эндоскопическим метода можно получить истинное представление о частоте и влиянии наследственных факторов на развитие болезни. Так, при специальном генетическом обследовании выяснилось, что распространенность ЯБ у родственников пробандов в 5–10 раз выше, чем у родственников здоровых людей. Однако наследственная отягощенность, по мнению практически всех исследователей, занимающихся данной проблемой, создает только предрасположенность к болезни, которая не означает фатальной ее неизбежности и реализуется лишь в сочетании с другими неблагоприятными воздействиями (нервно-психическими перегрузками, алиментарными погрешностями, вредными привычками и т.д.).

Относительно влияния неблагоприятных факторов внешней среды на возникновение ЯБ можно сказать, что их роль в этиологии ЯБДПК несколько занижена по сравнению с желудочной локализацией. Однако О. Н. Минушкин с соавт. (1995) считают, что реализация наследственной предрасположенности может быть только при воздействии на организм комплекса неблагоприятных факторов окружающей среды, независимо от локализации, а Ю.С. Малов (1993) — что средовые факторы являются решающими у больных с язвой желудка и дуоденальной язвой, возникшей в возрасте 40 лет и старше; для молодых людей с дуоденальными язвами важным определяющим фактором возникновения болезни является наследственность.

10.4.5. Роль прочих факторов в патогенезе язвенной болезни

Нервно-психический фактор. Имеющиеся в настоящее время данные о влиянии нервно-психического фактора на формирование язвенного дефекта противоречивы и указывают на то, что действие хронического стресса опосредованно и не является основным в развитии ЯБ (Adami H.O. et al., 1987; Talley N.J. et al., 1988). Тем не менее до сих пор встречаются работы о влиянии сильного стресса в патогенезе язвообразования (Gratrix A.P. et al., 2007; Alain V.V., Wang Y.J., 2008), научное обоснование которых базируется на неврогенной концепции G. Bergman (1913), кортико-висцеральной теории К.М. Быкова и И.Т. Курцина (1949) и учении Н. Selye об общем адаптационном синдроме, а также на учениях психосоматической медицины F. Dunbar (1954), F. Brooks (1982) и др. В целом, учитывая роль ЦНС, гормонов, регуляторных пептидов в осуществлении функций ЖКТ, такая концепция оправдана (Tache Y., 1987; Bresnick W.H. et al., 1993). В этой связи интересными являются современные представления психосоматической медицины, которая изучает взаимосвязь эмоциональных с психическими особенностями человека, факторами окружающей среды и соматическими нарушениями в развитии какого-либо заболевания (в частности, ЯБ), раскрывая его полиэтиологичный характер. Язвенную болезнь также можно отнести к группе психосоматических забо-

леваний, развитие которых зависит от генетической предрасположенности, характера реакции конкретного человека при воздействии психоэмоционального стресса, особенностей его эмоционально-волевого поведения, а также от состояния органа-мишени (сердца, желудка, кишечника и др.). При этом влияние психогенного фактора трудно определить однозначно.

Продолжительное воздействие психогенного фактора вызывает возбуждение ЦНС, которое нарушает взаимодействие коры и подкорковых структур, приводит к дисфункции вегетативной нервной системы и гормональным нарушениям, вызывая определенные соматические изменения. Таким образом, неадекватные реакции, возникшие под влиянием стресса, реализуются нервным путем через передний гипоталамус и вегетативную нервную систему, а также гормональным путем через задний гипоталамус, гипофиз, кору надпочечников и тимус.

При сборе анамнеза многие врачи не раз отмечали, что пациенты напрямую связывают появление или обострение ЯБ с какой-либо психической травмой. По наблюдениям Г.Н. Миронычева и соавт. (1996), в 56% случаев причиной формирования язвенного дефекта в слизистой оболочке желудка служил стресс, в остальных случаях стресс усугублял течение ЯБ. Об увеличении риска заболевания ЯБ более чем в два раза при наличии постоянных психоэмоциональных перегрузок сообщают и E. Westhof и соавт. (1984).

Подтверждает наличие острой стрессовой ситуации у больных с ЯБДПК в стадии обострения и наличие, независимо от половой принадлежности пациентов, соответствующего гормонального фона (повышение секреции АКТГ, кортизола, соматотропного гормона и снижение их уровней в фазу ремиссии) (Арбузова В.Г., 2002).

Психоэмоциональные нарушения при ЯБ клинически проявляются наличием эмоциональной лабильности, мнительности, ипохондрии, пессимизма, развитием депрессивных синдромов и повышением уровня тревоги и отчужденности или привязанности к кому-либо. Среди жалоб преобладает болевой синдром, сопровождающийся астеническими симптомами: слабость, снижение трудоспособности и настроения, а также наличие тревоги или страха появления боли, изжоги, тошноты и т.п.

В заключение следует также вспомнить, что ЯБ страдает только человек, ее не удалось выявить ни у одного из многочисленных видов животных, в том числе высокоорганизованных, что в какой-то степени может свидетельствовать в пользу психоэмоциональных факторов в ее происхождении.

Таким образом, психосоматические аспекты ЯБ требуют дальнейшего изучения для выявления механизмов воздействия психогенного фактора на органы-мишени в разные стадии заболевания. Это представляет интерес для клиницистов в связи с необходимостью адекватного выбора индивидуальных схем противоязвенной терапии с применением психотерапевтических воздействий (физиотерапия, помощь психотерапевта, транквилизаторы, антидепрессанты и др.).

Среди «внешних условий» развития ЯБ некоторые авторы рассматривают профессиональный, социальный и метеорологический факторы, однако механизмы их влияния обусловлены психоэмоциональными перегрузками, возникающими в трудных жизненных ситуациях.

Литературные данные по вопросу значения *профессиональных факторов* в генезе ЯБЖ и ДПК не являются однозначными. Ряд авторов указывают, что профессия, род занятий и характер труда не имеют существенного значения в заболеваемости ЯБ. Так, М. Pflanz и соавт. (1971) считают, что частота ЯБ у лоцманов, менеджеров, хирургов не отличается от таковой у фермеров и неквалифицированных рабочих. Исследованиями D.M. Pireg и соавт. (1981) не обнаружено повышенного риска развития ЯБ у штурманов гражданской авиации. По другим сведениям, ЯБ чаще возникает у тех лиц, чья работа связана с воздействием профессиональных вредностей, психоэмоциональными перегрузками, нерегулярным и несбалансированным питанием, отсутствием режима труда и отдыха и прочими факторами. К данной категории больных относятся представители «острых профессий» — летчики, водители городского транспорта, машинисты, операторы, диспетчеры, рабочие горячих цехов, шахтеры, педагоги, журналисты, руководители крупных производственных коллективов, работники конвейера, медработники отдельных специальностей и т.д.

Как указывает А.В. Калинин (2002), среди военнослужащих срочной службы на долю ЯБ в структуре заболеваний ЖКТ приходится до 35%. Язвенная болезнь является наиболее частой причиной досрочного увольнения рядового состава из Вооруженных сил Российской Федерации. Заболеваемость офицерского состава не имеет тенденции к снижению и составляет 4–6%, т.е. соответствует среднему уровню в популяции.

Многолетний анализ заболеваемости ЯБ, по данным наших сотрудников, показал, что служба в армии часто (55,8% случаев) является провоцирующим фактором возникновения ЯБДПК, причем 16,2% молодых людей заболевают непосредственно во время службы, а 24,4% — в течение первого года после увольнения в запас.

Практически любой груз, если он связан с психоэмоциональными перегрузками, физическим перенапряжением, частыми командировками, отсутствием полноценного отдыха, является значимым фактором, предрасполагающим к развитию ЯБ.

Интересны в этой связи исследования, проведенные Б.Н. Куртяну и А.А. Шептулиным (1990), которые распределили наблюдавшихся ими больных с ЯБЖ (более 400 человек) по профессиональному признаку. В результате было установлено, что среди больных с ЯБЖ квалифицированные рабочие составили 35,7%, инженерно-технические работники — 25,7%, водители транспорта — 5,9%, руководящие административные работники — 5,9%, работники образования и культуры — 5,2%, работники торговли и сферы обслуживания — 5,0%, научные работники — 4,6%, неквалифицированные рабочие — 3,5%, медицинские работники — 3,3%, учащиеся — 1,1%, пенсионеры — 4,1%. Такое распределение больных свидетельствует, что ЯБ может встречаться среди представителей самых разных профессий. Данную точку зрения разделяют В.Х. Василенко и соавт., О.Н. Минушкин и соавт., утверждающие, что на заболеваемость ЯБ влияет не сам по себе род занятий, а неблагоприятные условия труда, в которых находятся работающие в вышеуказанных сферах, особенно если они сочетаются с наличием других отрицательных

моментов. Например, в исследовании Б.Н. Куртяну и А.А. Шептулина (1990) большую долю среди пациентов — водителей транспорта составляли шоферы такси. В беседах с ними удавалось выявить целый комплекс неблагоприятно действующих факторов: посменная (дневная и ночная) работа с 12-часовой продолжительностью рабочего дня, часто сопровождающаяся нервным перенапряжением, крайняя неритмичность приемов пищи, питание «всухомятку», употребление алкоголя после рабочей смены, чтобы, выражаясь словами больных, «снять стресс», и т.д. Вероятно, только в таком аспекте профессию водителя такси, например, можно считать потенциально опасной в плане развития ЯБ.

С этими данными согласуются и материалы, полученные нашими сотрудниками на большом клиническом материале. Так, обнаружено, что ЯБДПК у 71,4% молодых мужчин наблюдалась при занятиях физическим трудом, в 90–100% случаев при сочетании физического труда с разъездами, командировками (проводники почтовых вагонов) и в 88,8% случаев при наличии «нервных» условий труда и быта. Работники же умственного труда чаще заболевают ЯБДПК в возрасте около 40 лет.

Немаловажными являются и *социальные факторы* — боязнь потерять работу, неуверенность в завтрашнем дне и т.п. С этими факторами в ряде случаев связана несвоевременная обращаемость пациентов за медицинской помощью, а следовательно, поздняя диагностика ЯБ и другой патологии, с чем сопряжен более высокий риск осложненного течения заболевания (перфорация, кровотечение).

Оценивая фактор материальной обеспеченности, по нашим данным, оказалось, что вообще высокая обеспеченность не свойственна контингенту больных с ЯБДПК, исключение составляют 57,8% женщин, заболевших ЯБ в возрасте после 30 лет, у которых наряду с достаточно высоким уровнем материального благополучия имеют место «нервные» условия труда и быта.

Одиноким мужчинам чаще страдают дуоденальной язвой, особенно при сочетании данного социального фактора с разъездной работой, физическим трудом (98,2%). Количество одиноких женщин, болеющих ЯБДПК, невелико и составляет в целом 22,9%, однако среди заболевших в молодом возрасте количество одиноких пациенток достигает 50%.

Метеорологические факторы предполагают воздействие резких колебаний метеорологических условий и нарушение биологического (жизненного) ритма пациента. Общеизвестна зависимость заболеваемости и рецидивов ЯБ от определенных климатических условий, смены сезонов, условий жизни в городе и на селе и пр. (Pulvertaft C.N., 1959; Kurata J.H., Haile V.M., 1984; Fich A. et al., 1988 и др.). Учитывая выраженный сезонный и суточный характер клинических проявлений ЯБ, академик РАМН Ф.И. Комаров указал на хронобиологический аспект этого заболевания. У пациентов характерные рецидивы ЯБ весной и/или осенью возникают в результате стрессорных реакций на фоне наследственной предрасположенности и проявляются десинхронизмом. Этот механизм реализуется через систему «нейрогипофиз — передний гипофиз — кора надпочечников», вегетативную нервную систему и эндокринную систему (APUD-система и эндокринные железы, см. гл. 2, 3). В процесс вовлекают-

ся все системы организма человека с нарушениями их функционирования и структуры. Так, со стороны желудка отмечается повышение кислотсинтезирующей и секреторирующей способности, изменение его двигательной активности и уменьшение защитного слоя желудочной слизи. Со стороны гормонального аппарата ЖКТ при обострении ЯБ определяется увеличение числа гастринпродуцирующих клеток (G-клеток) и уменьшение соматостатинпродуцирующих (D-клеток), а также гиперплазия апудоцитов, секретирующих нейротензин и β -эндорфин, обладающий цитопротективным действием.

По нашим данным, значимым фактором, который может способствовать дебютированию ЯБДПК, является фактор резкой перемены привычного уклада жизни, особенно если он сочетается с перемещением человека в другие временные, климатические зоны. Нашими совместными исследованиями с коллегами из Якутского государственного университета получены данные, что заболеваемость ЯБДПК среди лиц некоренной национальности Севера, недавно переехавших в Якутию, намного выше (34,2%), чем у длительно и давно живущих на Севере лиц (4,7%).

Определенную опасность представляет и переезд из села в город, меньше — из города в село или из города в город (соответственно 9,7; 3,7; 4,3%).

В большей степени влияние социальных, производственных, бытовых и материальных факторов на возникновение ЯБДПК зависит, по-видимому, не столько от каждого в отдельности фактора, сколько от их сочетания, характера этой ассоциации, от того, на фоне стабильного или нестабильного уклада жизни они реализуются, и т.п. Во всяком случае, абсолютно отрицать воздействие внешних, средовых факторов в возникновении ЯБДПК на основании полученных нами данных невозможно.

Алиментарный фактор. В настоящее время влияние алиментарного фактора на развитие ЯБ многими авторами не признается, так как воздействие различной пищи на желудочную секрецию и моторику неоднозначно. Наблюдения, проведенные в различных регионах земного шара (Индии, Грузии, странах Азии и др.), где традиции питания основаны на использовании грубой и острой пищи, выявили довольно невысокий процент заболеваемости ЯБ, хотя не доказано, что диета, содержащая большое количество пищевых волокон, может ускорить заживление дуоденальной язвы или предотвратить появление язвы (Rydning A. et al., 1982).

С другой стороны, в Японии распространенность ЯБ высокая, а потребляемая пища в основном является диетической. Однако, как показывает клиническая практика, многие больные связывают начало заболевания или обострения с погрешностями питания. При этом преобладают жалобы на изжогу и отрыжку «кислым» или на тяжесть в области желудка после еды и рвоту. Все эти симптомы характерны в основном для дисмоторных нарушений эзофагогастродуоденальной зоны и могут возникать после приема сокогонной раздражающей пищи.

Роль алиментарных факторов рассматривается в настоящее время как дань традиции, в основе которой лежит убежденность подавляющего большинства пациентов в том, что первопричиной ЯБ является неправильное питание.

Проведенный нами анализ данных анамнеза пациентов с ЯБДПК показал, что отсутствие регулярного приема пищи, еда всухомятку имеет место у 87,4% пациентов. У мужчин этот фактор встречается немного чаще, чем у женщин (соответственно 87,4 и 79,6%). Злоупотребление острой, раздражающей пищей, кофе отмечают 73,9% больных мужчин и 66,4% женщин. Указание на наличие частых перемен характера питания при разъездной работе, изменении жизненного уклада, неурядицах в быту, имеются в пищевом анамнезе у 15,8% мужчин и 35,4% женщин с ЯБДПК.

Вредные привычки. В большинстве публикаций рассматривается неблагоприятное воздействие курения на процесс развития и течение ЯБЖ и ДПК (Tytgat G.N. J., 2011). Как известно, около 80–95% людей, страдающих ЯБ, являются курильщиками. Среди курильщиков ЯБ встречается в 2–2,5 раза чаще, чем среди некурящих (Piper D.W. et al., 1984; Reynolds J.C., 1989). Язвенная болезнь у тех, кто курит, имеет более агрессивное течение: удлиняется время наступления клинико-эндоскопической ремиссии, быстрее возникают рецидивы, чаще отмечаются осложнения (Rosch W.A., 1988; Collen M.J. et al., 1989).

Вместе с тем механизм влияния табакокурения на развитие ЯБ остается не до конца ясным. Действие основной составляющей табачного дыма — никотина — сводится к сужению сосудов желудка, некоторому усилению гиперплазии париетальных клеток и гиперацидности желудочного сока, угнетению выработки гистамина и бикарбонатов в желудке и ПЖ (за счет торможения продукции секретина, уменьшения ощелачивающей способности ДПК и ее ацидификации), повышению концентрации пепсиногена-1 в крови, угнетению слизиобразования в слизистой оболочке желудка и ДПК в результате снижения синтеза простагландинов и кровотока (Cryer V. et al., 1992; Ainsworth M.A. et al., 1993), а также стимуляции выделения цитокинов (Kvietys P.R. et al., 1990).

Кроме того, никотин способствует нарушению двигательной функции желудка (усиливается моторная активность, становится неравномерной, чаще ускоренной, эвакуация пищи из желудка, появляется дискоординация, усиливается ретроградная активность), понижению давления в пилорическом сфинктере и повышению давления в ДПК (Cryer V., Lee E. et al., 1992). Последний фактор способствует возникновению дуоденогастрального рефлюкса. Большинство из вышеперечисленных эффектов никотина главным образом связано с нарушением микроциркуляции крови, с повышением тонуса вагуса и дисфункцией вегетативной нервной системы.

Имеются данные и о снижении у курильщиков устойчивости СОЖ и ДПК к повреждению пилорическим хеликобактером (Bateson M.C., 1993).

Влияние алкоголя и его суррогатов заключается в стимуляции КФЖ, вследствие чего усиливаются агрессивные свойства желудочного сока, снижается резистентность слизистой оболочки, нарушается слизисто-бикарбонатный барьер желудка из-за усиления обратной диффузии водородных ионов. Высокие концентрации алкоголя вызывают острые повреждения СОЖ (эрозии, язвы, острый гастрит), угнетают желудочную секрецию, а низкие (вино, пиво), напротив, значительно стимулируют кислую секрецию желудочного

сока через активацию гастринового механизма, подобно таковому при приеме пищи (McArthur K. et al., 1982; Peterson W.L. et al., 1986).

Кроме того, если алкогольные напитки употребляются систематически, развиваются и прогрессируют хронический пилорический гастрит и хронический дуоденит, постепенно развиваются дистрофия и атрофия слизистой оболочки, появляются очаги кишечной метаплазии. Широко известным является тот факт, что обострения ЯБ с локализацией язвенного дефекта как в желудке, так и в ДПК провоцируются алкогольными эксцессами в комбинации с серьезными погрешностями в диете, а также со стрессовыми ситуациями. Вместе с тем однозначного ответа о влиянии этанола в пищевых концентрациях на возникновение язвенных дефектов слизистой оболочки нет (Stern A.I. et al., 1984).

К вредным привычкам в настоящее время принято относить и пристрастие к кофе. Установлено, что механизм действия этого напитка сопряжен в основном со стимулирующим влиянием кофеина на кислото- и пепсинообразующую функцию желудка и на поддержание дуоденогастрального рефлюкса (Cohen S., Booth G.H. J., 1975). Установлено, что в кофе содержатся и другие вещества, повышающие выработку СК, поскольку даже после удаления кофеина кофе сохраняет способность стимулировать освобождение гастрина и желудочную секрецию. Однако убедительных доказательств достоверной связи между развитием заболевания и потреблением кофе не получено. Тем не менее все-таки следует учитывать его возможное неблагоприятное действие на слизистую желудка при употреблении натошак, в большом объеме и концентрации, особенно в сочетании с психоэмоциональным перенапряжением, курением, злоупотреблением алкогольными напитками и другими этиологическими факторами.

По нашим данным, фактор курения актуален главным образом для больных мужского пола — 79,6%. Женщины, больные ЯБ, курят значительно реже — 7,9%. Ежедневно употребляют алкоголь 3,2% больных мужчин, еженедельно — 31,1% мужчин, эпизодически — 87% мужчин и 22,3% женщин (данные на 1990–1996 гг.).

Резюмируя все вышеперечисленные возможные механизмы язвообразования, ассоциированные с пилорическим хеликобактером для дуоденальной и желудочной локализаций, патогенез можно представить следующим образом (см. рис. 10.7).

- *Патогенез хеликобактер-ассоциированной язвы ДПК* (Tytgat G.N. J., 2011): язвообразование осуществляется в пилорическом отделе желудка или в области луковицы ДПК в участках желудочной метаплазии на фоне закисления и снижения выработки бикарбонатов, воспаления СО, вызванного *H. pylori*, и повреждения ее целостности, эрозирования и, в дальнейшем, язвообразования, вероятно, после нарушения микроциркуляции.
- *Патогенез хеликобактер-ассоциированной язвы желудка* (Tytgat G.N. J., 2011): язвообразование осуществляется в теле или антральном отделе желудка, чаще на малой кривизне органа в области его угла (*incisura angularis*) — излюбленная локализация. Язвообразование наблюдается на фоне выраженного активного, как правило, атрофического хронического

ческого, хеликобактер-ассоциированного гастрита. Инфекция *H. pylori* вызывает воспаление и повреждение целостности СОЖ, эрозирования и, в дальнейшем, язвообразования, вероятно, также после нарушения микроциркуляции.

В целом схематично общую мультифакторную схему причин язвообразования можно представить следующим образом (рис. 10.9).

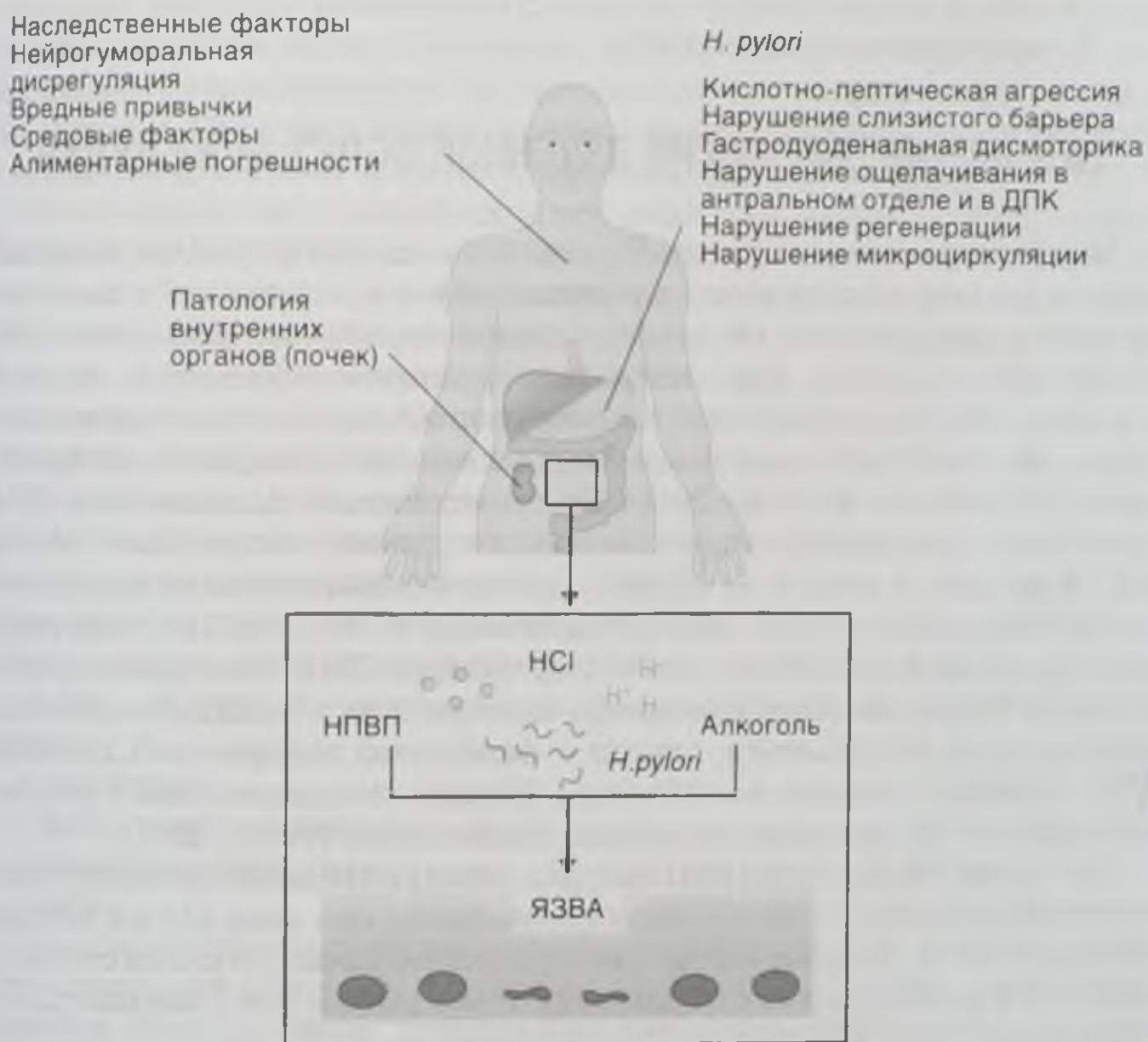


Рис. 10.9. Мультифакторная схема причин язвообразования

В случае, когда *H. pylori* после многократных попыток его выявления различными адекватными методами не обнаруживается, нет ассоциации с НПВП, заболеваниями печени, то ставится диагноз идиопатической (*H. pylori* — отрицательная/НПВП-отрицательная) дуоденальной или желудочной язвы. G. Tytgat (2011) предложил следующие некоторые возможные причины появления язвенных дефектов СОЖ и ДПК по сравнению с *H. pylori* — положительной язвой.

- Недиагностика инфекции *H. pylori*.
- Более старший возраст пациентов.
- Большой коморбидный фон.
- Наркомания?
- Предшествующий или настоящий опухолевый процесс.

- Недавнее хирургическое вмешательство.
- Сепсис.
- Высокий риск кровотечения.
- Выраженная гиперхлоргидрия?
- Низкая эффективность ИПП?
- Ишемия?
- Системное воспаление?
- Психосоциальное напряжение?

10.5. ПАТОМОРФОЛОГИЯ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ЖЕЛУДКА

Морфологическим субстратом ЯБ является язвенный дефект как конечный продукт реализации нарушения равновесия между агрессивными и защитными факторами слизистой оболочки, локализованный в желудке или в ДПК (Tytgat G.N. J., 2011). Язвы могут быть одиночными (главным образом) и множественными. Считается, что эндоскопически под язвой понимается дефект слизистой оболочки более 5 мм в диаметре с покрытым фибрином дном (Malferteiner P. et al., 2011). По статистическим данным, язвы ДПК встречаются значительно чаще, чем язвы желудочной локализации (94,6%). В ДПК регистрируются и так называемые «целующиеся» язвы на противоположных стенках луковицы органа (Malferteiner P. et al., 2011). Очень редко язвы имеют двойную локализацию и в желудке, и в ДПК. Как правило, желудочная локализация язвы появляется намного позже двенадцатиперстного дефекта слизистой оболочки, связана с выраженной деформацией луковицы ДПК, наличием дуодено- и гастростаза. Нередко появлению язвы в желудке предшествует его эрозивное поражение (Malferteiner P. et al., 2011).

Основной локализацией язвы желудка является его малая кривизна в препилорическом отделе или в области привратника, при этом 2/3 язв желудка обнаруживают в дистальном отделе пилорического канала, также на его малой кривизне или в нескольких сантиметрах от нее (Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А., 1998; Malferteiner P. et al., 2011).

Расположение дефекта слизистой оболочки в других отделах желудка, в частности в области кардии и субкардии, регистрируется несколько реже, но не является редкой патологией — 18,4% общего числа больных с ЯБЖ, при этом язва субкардии встречается в шесть раз чаще язвы в кардиальном отделе органа (Ванцян Э.Н., Черноусов А.Ф., А.М. Корчак, 1982). Характерно, что и в случаях кардиальной локализации язвы в два раза чаще обнаруживаются в области ее малой кривизны, а реже всего — на передней стенке.

Следующей морфологической особенностью локализации язвенных дефектов в желудке является их расположение в подавляющем числе случаев на границе между зонами фундальных и пилорических желез, в области, подвергающейся наибольшему растяжению его стенки во время моторной активности органа.

Язвенные дефекты ДПК в размерах главным образом до 1 см, значительно реже в пределах 3–6 см (Chugh T. et al., 2011).

Для язвы желудка характерны большие размеры (до 6 см в диаметре и до 5–20 мм в глубину). Форма язвенного дефекта желудочной локализации, как правило, круглая или овальная, реже регистрируются язвы неправильной формы, а также линейные язвы¹.

Профиль язвы может быть симметричным, кратерообразным, но чаще неравномерный — край дефекта, обращенный к пищеводу, обычно глубокий, подрытый, нередко с нависающей слизистой оболочкой, а противоположная сторона язвы более полого, что связано, по мнению патологоанатомов, с особенностью перистальтической активности желудка, направленной в сторону привратника. Описана и прямо противоположная ситуация, когда глубоким и подрытым краем язвы является привратниковая сторона дефекта.

Классической макроскопической картиной язвы желудка является язвенный кратер с конвергирующими к нему утолщенными, отечными складками слизистой оболочки (см. рис. 10.10 на цветной вклейке). В отличие от эрозий, язвенный дефект распространяется за мышечную пластинку слизистой, разрушая ее. Внутренняя поверхность язвенного дефекта обычно покрыта белесоватым налетом фибрина. Со стороны серозной оболочки желудка, расположенной над язвой, отмечается ее значительное утолщение. По классификации Ю.М. Лазовского (1956), различают простые, непенетрирующие и пенетрирующие язвы. Простые язвы встречаются нечасто, в основном у пожилых пациентов, и характеризуются гладкими, ровными, плоскими краями, глубиной не дальше подслизистого слоя. Львиная доля всех хронических язв желудка — пенетрирующие язвы, распространяющиеся на всю толщину стенки органа.

В фазу обострения микроскопически в области дна язвы описываются 4 зоны:

- экссудации;
- фибриноидного некроза;
- грануляционной ткани;
- рубца.

Зона экссудации состоит из некротических масс, слизи, фибрина, включает слушенный эпителий, клеточные элементы воспаления, эритроциты, частички пищи, а также нередко псевдомицелий грибов рода *C. albicans* и, реже, колонии различных микроорганизмов. Распространяется данная зона обычно на несколько миллиметров (1–2 мм). Считается, что грибы рода *C. albicans* поселяются в области некротических масс язв желудка, реже язв ДПК вторично, особенно у пожилых, ослабленных больных и пациентов с сопутствующим сахарным диабетом. Наличие грибов и прочей флоры значительно ухудшает рубцевание язв.

Вторая зона язвы — зона фибриноидного некроза, является слоем деструктированного вещества соединительной ткани, окруженного макрофагами. По своей структуре зона фибриноидного некроза неоднородна и состоит из глубокого компактного и поверхностного рыхлого слоев, разделенных фибрином (Аруин Л.И. и др., 1998). Данная зона является как бы аналогом струпа, под которым заживают раны кожных покровов. При неполноценности данного слоя, превращения его в детрит под действием агрессивного

¹ Линейные язвы характерны для врожденного стеноза привратника (Аруин Л.И. и др., 1998).

желудочного сока язвенный дефект может хронизироваться, терять способность к заживлению.

Зона грануляционной ткани — третья зона дна язвы, представлена типичной грануляционной тканью с новообразованными микрососудами, фибробластами, лимфоцитами, плазматическими клетками и элементами рубцовой ткани.

В четвертой зоне дна язвы определяется рубцовая соединительная ткань, распространяющаяся далеко за границы язвенной деструкции. Данная зона может быть неоднородна (участки нестабильной рубцовой зоны с повышенной деструкцией фибробластов, признаками хронической воспалительной реакции).

При неблагоприятном течении ЯБ зона некроза может увеличиваться за счет ее краев и в глубину, равномерно, очагово или путем расслоения язвы.

Процесс заживления язвы желудка идет по стадиям, регистрируемым с помощью морфологических и эндоскопических исследований. Различают четыре стадии заживления:

- начальная стадия заживления (наползание эпителия с краев язвенного дефекта);
- стадия пролиферативного заживления (наличие регенерирующего эпителия, покрывающего одним слоем так называемые веретенообразные выступы в области язвы);
- стадия «палисадного» рубца (палисадоподобные тяжи на месте язвенного кратера, конвергирующие к центру язвы);
- стадия «булыжного» рубца (новообразованная слизистая оболочка с мелкими ямками, соответствующего внешнего вида).

Последняя стадия соответствует клинической ремиссии ЯБ, но регенерация в данном случае неполноценная, без полного восстановления структуры слизистой оболочки (субституция).

При рецидивировании ЯБ новый язвенный дефект обычно появляется на месте старой язвы.

Язвенный дефект с локализацией в желудке, как правило, расположен на патологически измененной слизистой оболочке, распространяющейся нередко на большом протяжении органа, захватывая несколько его отделов. Так, у больных с язвенным дефектом, локализованным в теле или в области угла желудка, слизистая оболочка чаще всего имеет признаки атрофии, более заметные в антральном отделе органа. Характерно, что степень атрофии прямо коррелирует с размерами язвы и обратно — с ее регенераторной активностью (Куртяну Б. Н., Шептулин А. А., 1999).

В ДПК язвенный дефект чаще локализуется в луковице ДПК: по ее малой кривизне (30–35%), на передней стенке — 35–45%, на задней стенке — 10–15% и на большой кривизне — у 5–8% пациентов (Циммерман Я. С., 2000). Внелуковичные (постбульбарные) язвы встречаются значительно реже — у 2–7% больных и главным образом в прилегающих к луковице частях ДПК. По-видимому, это обусловлено особенностями микроциркуляции данной зоны. Размеры язвенных дефектов ДПК варьируют от нескольких миллиме-

тров до 1,5 см в диаметре, реже больше. По форме, в отличие от язв желудка, язвы ДПК часто имеют неправильные очертания (щелевидная, полигональная) и менее глубокие. Края язвы неровные, нередко кровоточат, бывают овальными, округлыми или неправильными. Язвы могут распространяться до подслизистой основы, мышечной пластинки и пенетрировать всю стенку кишки (пенетрирующие) (см. рис. 10.11. и 10.12 на цветной вклейке).

В дне язвы, обычно покрытом желтым налетом, так же как и при локализации язвы в желудке, выделяют зоны экссудации, фибриноидного (набухающего) некроза, грануляционной ткани и рубца, состоящего из соединительной ткани различной степени зрелости. В процессе репарации язвенный дефект, уменьшаясь, часто приобретает линейный вид, края язвы становятся гладкими, а дно уплощается. Вокруг язвы обычно имеется зона интенсивной гиперемии, уменьшающейся при ее рубцевании.

При ЯБ, ассоциированной с *H. pylori*, главной морфологической единицей является наличие в зоне желудочной метаплазии в ДПК, а также в антральном, реже в теле желудка, самих бактерий. В желудке бактерии, как правило, локализуются в желудочных ямках, на боковой поверхности валиков в слое слизи над эпителиоцитами или непосредственно на самих клетках. При микроскопии можно наблюдать проникновение *H. pylori* в межклеточное пространство.

Морфологически колонизированный эпителий выглядит несколько уплощенным (при активном гастрите зона «уплощения» более выражена), в нем отмечается низкое содержание мукоида и различной степени пролиферация полиморфноядерными лейкоцитами. При первичном поражении слизистой оболочки появляется гиперплазия микроворсинок, что создает определенный защитный барьер и предотвращает прилипание бактерий к цитоплазматической мембране, но в дальнейшем *H. pylori* селятся на интактных микроворсинках, разрушая их своими токсинами. При этом в биоптатах выявляют выброс гранул мукоида, внутриклеточный отек, вакуолизацию и накопление лизосом.

В ответ на перманентное повреждающее действие *H. pylori* в эпителии активируются процессы пролиферации клеток, которые тоже становятся постоянными и преобладают над процессами дифференциации клеток. Механизмы усиления пролиферации связаны с ослаблением функции кейлонов (внутриклеточных гормонов, тормозящих деление клеток) и с повреждением *H. pylori* межклеточных контактов. Ослабление межклеточных контактов — известная причина стимуляции деления клеток.

На стадии поражения антрального отдела желудка его кислото- и пепсино-выделительная функции при язве ДПК, как правило, повышены. Это связано с сохранением главных желез, а также с нарушением регуляции кислотообразования, в том числе под действием *H. pylori*.

Торможения выделения гастрина при внутригастральной рН, равной 2,0, не происходит. Главные железы продолжают активно функционировать, приводя к гиперпродукции СК и пепсина. В желудке постепенно нарастают явления атрофии.

Действуя на нейротрансмиттеры СОЖ, СК стимулирует генерацию нервного импульса, который вызывает сокращение выходного отдела желудка

и резкий выброс кислого содержимого в просвет ДПК. Избыток кислоты, поступая в двенадцатиперстную кишку, закисляет ее содержимое. Здесь под влиянием агрессивной кислой среды клетки эпителия претерпевают метаплазию, структурно становясь похожими на поверхностный эпителий желудка. В результате желудочной метаплазии появляются рецепторы для адгезинов *H. pylori* и происходит их колонизация. Если у данного штамма *H. pylori* отсутствует вакуолизирующий цитотоксин, патогенное действие его приводит лишь к развитию гастродуоденита. Если штамм способен синтезировать данный цитотоксин, появляется высокая вероятность изъязвления слизистой оболочки на фоне обострения гастродуоденита. Более высокая частота распространения ЯБ с локализацией в луковице ДПК, чем в антральном отделе желудка, вероятно, связана с меньшей эффективностью защитной системы слизистой оболочки ДПК при повреждающем действии факторов вирулентности *H. pylori* по сравнению с аналогичной системой желудка.

Обобщая данный материал, следует несколько подробнее остановиться на способности *H. pylori* не только образовывать эрозии и язвенные дефекты, но и препятствовать их заживлению. Слизистая оболочка ДПК и желудка, как и всякая пограничная с внешней средой система, обладает не только надежной системой защиты от повреждений, но и системой их репарации. При поверхностных дефектах происходит аварийное закрытие его за счет миграции эпителия из их краев, причем даже без усиления пролиферации. Этот процесс, который получил название «быстрая реституция», занимает всего несколько часов, а если сохранена базальная мембрана, то и меньше 1 ч. Скорость репарации зависит от соотношения между новообразованием клеток эпителия, скоростью их миграции и гибелью путем некроза и апоптоза. При более глубоких дефектах репаративная регенерация происходит за счет усиления пролиферации. В настоящее время получены достоверные данные о том, что *H. pylori* тормозит первую, аварийную, реакцию слизистой на повреждение, т.е. замедляет миграцию эпителия, необходимую для скорейшего закрытия дефекта. *H. pylori* стимулирует апоптоз, тем самым ускоряя гибель клеток. Апоптоз, в отличие от некроза, регулируется системой внутриклеточных генов. Одни гены (*p53*, *bax*) его стимулируют, другие (*bcl-1*) — тормозят. В антральном отделе у больных дуоденальной язвой выявлено достоверное усиление экспрессии *bax mRNA* и подавление экспрессии *bcl-1*. В результате этого интенсивность апоптоза значительно превосходит пролиферативную активность эпителия, что приводит к замедлению эпителизации язвенных дефектов.

В восстановлении нарушенного гомеоморфоза важнейшая роль принадлежит молекулярным механизмам регуляции, в первую очередь факторам роста, которые обладают гастропротективной, митогенной и ангиогенной активностью и благодаря этому ускоряют заживление. Очень важен для репарации слизистой EGF. Он ускоряет миграцию эпителия, необходимую для реэпителизации дна язв, и пролиферацию, за счет которой происходит заполнение дефекта, а также реконструкцию эпителиальных структур рубца. При нарушении целостности эпителия усиливаются секреция данного фактора и экспрессия соответствующих данному фактору рецепторов эпителия.

H. pylori блокирует рецепторы и снижает содержание эпидермального фактора фибробластов, что приводит к задержке репарации эпителия. Данный момент, по мнению ряда авторов, в частности Л.И. Аруина, является ключевым в патогенезе ЯБ, ассоциированной с *H. pylori*.

Для заживления любого повреждения необходимо адекватное кровоснабжение, нарушение его затрудняет репарацию. Лейкоциты, активированные *H. pylori* и их токсинами, повреждают эндотелий мелких сосудов, вызывая нарушение микроциркуляции и трофики. В микрососудах СОЖ образуются агрегаты кровяных пластинок, а затем и обтурирующие пристеночные тромбоцитарные тромбы и даже эмболы. Связанная с этим окклюзия микрососудов может быть причиной очаговых инфарктов слизистой оболочки и, нарушая трофику, способствовать формированию хронических язв.

К важнейшим элементам репаративной регенерации относится ангиогенез, регулирующийся фактором роста фибробластов. В грануляционной ткани язв экспрессия его увеличена. В то же время нейтрализация данных факторов с помощью специфических антител замедляет регенерацию язв. В краях хеликобактерных язв индукция фактора роста фибробластов отчетливо снижена по сравнению с таковой в язвах, не ассоциированных с *H. pylori*. Все это уменьшает способность данного фактора стимулировать образование новых сосудов в грануляционной ткани. На фоне низкого качества заживления (субституция) ухудшается оксигенация ткани, повышается проницаемость сосудов микроциркуляторного русла, что может служить одной из важных причин рецидивирования заболевания.

Таким образом, формирование хронической дуоденальной язвы при *H. pylori* инфекции объясняется влиянием микроорганизма на факторы «защиты» и «агрессии» и образованием «патогенетического каскада». Основными моментами такого каскада являются: усиление моторной функции желудка → нарушение механизма отрицательной обратной связи с гипергастринемией и гиперсекрецией HCl → колонизация *H. pylori* на метаплазированном эпителии ДПК → и чередование процессов изъязвления и регенерации слизистой оболочки на фоне желудочной метаплазии эпителия ДПК.

Симптоматические язвы также имеют свои морфологические особенности. Так, стероидные язвы выглядят как уплощенные клиновидные дефекты, проникающие в желудочную стенку до наружного мышечного слоя или в субсерозный слой. Вокруг таких язв очень часто регистрируется наличие воспалительного вала.

Язвы на фоне приема НПВП обычно располагаются на значительно измененной слизистой оболочке по типу гастропатии, характерной особенностью которой является выраженная гиперемия, нередко с множественными эрозиями. Язвенные дефекты чаще правильной овальной или щелевидной формы с ровным, чистым, нередко кровоточащим дном и плоскими, гладкими не кровоточащими краями.

10.5.1. Патоморфология эрозивного поражения гастродуоденальной слизистой оболочки

Острые эрозии могут быть поверхностными и глубокими, но не проникающими через мышечную пластинку СО. Гистологически поверхностные эрозии характеризуются некрозом и десквамацией поверхностно-ямочного эпителия. Принято, что под эрозией понимается дефект слизистой оболочки не более 5 мм в диаметре (Malfertheiner P. et al., 2009). Дистрофические изменения выражаются в вакуолизации цитоплазмы, пикнозе ядер, сдвинутых в апикальном направлении и приобретающих овальную форму; в межэпителиальных пространствах появляются отложения белковых масс. Воспалительная инфильтрация эпителия может быть диффузной или очаговой с формированием своеобразных внутриэпителиальных абсцессов. Большинство клеток, инфильтрирующих эпителий, относится к полиморфноядерным лейкоцитам, чаще нейтрофильным и реже эозинофильным. Редко окружающая острые эрозии СО является атрофичной или гистологически неизменной (Аруин Л.И. и др., 1998; Гриневич В.Б., Успенский Ю.П., 1998). Глубокие острые эрозии разрушают ее собственную пластинку, но никогда не захватывают мышечную пластинку. Если они располагаются в бороздках между складками СО, то приобретают форму клиновидных или щелевидных, напоминая щелевидные язвы при БК. Но, во-первых, это не язва, а эрозия, а во-вторых, эта щелевидность ложная, так как стенки «щели» образованы поверхностями соседних складок слизистой оболочки.

В большинстве случаев *хронические эрозии* по глубине дефекта СО не отличаются от острых. Они разрушают часть валиков, реже доходят до устьев ямок, дном их обычно служат железы и значительно реже — мышечная пластинка СО. Отличительной морфологической особенностью хронических эрозий является наличие коагуляционного некроза, который напоминает фибриноидный некроз, выявляемый в дне хронических язв желудка. Однако у хронических эрозий не определяются характерные для язв фиброз краев и значительное количество некротических отложений в дне дефекта (Аруин Л.И. и др., 1998). В морфологическом субстрате полных эрозий фибриноидный некроз существует перманентно, причем он не распознается фагоцитами, в области дна выявляется грануляционная ткань, а в краевых отделах — дистрофические и атрофические изменения эпителия желез (Циммерман Я.С., 2003). Обычно нижняя граница зоны некроза расположена параллельно СОЖ, но в части случаев некроз имеет форму клина с основанием, обращенным в сторону просвета желудка. Под участком фибриноидного некроза воспалительная инфильтрация СОЖ обычно такая же, как и в окружающих зону некроза тканях, однако в непосредственной близости от эрозий обнаруживается «дистантная» инфильтрация СОЖ большим количеством нейтрофильных, а иногда и эозинофильных полиморфноядерных лейкоцитов, расположенных вокруг ямок и проникающих в ямочный эпителий. Вокруг таких эрозий имеются гиперплазированные, удлинённые и извитые желудочные ямки (Аруин Л.И. и др., 1998).

10.6. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ДИАГНОСТИКА

10.6.1. Данные клинического обследования больных с язвенной болезнью

Клиническая картина ЯБ зависит от локализации язвенного дефекта, его размеров и глубины, секреторной функции желудка, возраста больного, длительности заболевания, сопутствующей патологии и многих других факторов.

Жалобы. Главным клиническим симптомом ЯБ служит *боль* в эпигастриальной области, характер которой зависит от локализации и размеров язвенного дефекта, сопутствующего активного воспаления СОЖ и ДПК, вовлечения в патологический процесс серозной оболочки, степени секреторных и моторно-эвакуаторных нарушений желудка и ДПК, состояния соседних органов и тканей и индивидуального порога болевой чувствительности. В целом большинство больных с ЯБДПК испытывают абдоминальную боль (Crean G.P., Spiegelhalter D.J., 1985; Chugh T. et al., 2011).

Основные причины развития болевого синдрома при ЯБ можно разделить на две большие группы: первая — обусловленные двигательными расстройствами желудка и ДПК; вторая — обусловленные секреторными нарушениями. Указанные причины находятся в тесной взаимосвязи:

- внутрижелудочная гипертензия, обусловленная повышением мышечного тонуса стенок желудка и спазмом кардиального и пилорического сфинктеров;
- спастическое сокращение стенки желудка и ДПК, обусловленное воспалительной реакцией вокруг язвенного дефекта;
- раздражение болевых барорецепторов, возникающее при повышении внутриполостного давления, — перерастяжение органа (дистензия);
- снижение порога чувствительности барорецепторов на фоне выраженного снижения интрагастрального рН;
- рефлекторные гипермоторные сокращения стенок желудка и ДПК, обусловленные гиперсекрецией СК и закислением полости ДПК;
- повышение внутрижелудочной секреции, особенно в ночное время, при гипертонусе блуждающего нерва;
- нарушение микроциркуляции в зоне воспаления;
- распространение воспаления на окружающие желудок и ДПК органы (перивисцерит, солярит).

Экспериментально доказано, что введение в полость ДПК жидкости с низким рН у больных хроническим дуоденитом и ЯБДПК чаще всего вызывает болевой синдром при симптоматических язвах ДПК — только у 40% пациентов, а при введении жидкости с нейтральным рН — у 10% исследованных (Joffe S.N., Primrose J., 1983).

Для язв тела желудка характерна боль низкой интенсивности, граничащая с чувством дискомфорта, тяжестью в эпигастрии после еды. Ноющие, тупые боли, чувство тяжести, распирающая (дистензионный механизм боли) более характерны для язвы желудка с локализацией на малой кривизне. Острые,

резкие боли (спастический механизм боли) характерны для локализации язвы в пилородуоденальной зоне, для внелуковичной локализации язвы ДПК, а также в случае пенетрирующей язвы с поражением серозной оболочки и явлений перигастрита или перидуоденита. Резчайшие «кинжальные» боли (соматический механизм боли) характерны для перфорации язвы желудка либо ДПК. Более интенсивная боль отмечается у лиц молодого возраста.

Отличительной особенностью болевого синдрома при ЯБ является суточный ритм его возникновения, связанный с приемом пищи и локализацией язвы. Боли, возникающие *сразу после приема пищи*, наиболее характерны для ЯБ с локализацией в верхней части желудка (кардиальный, субкардиальный и фундальный отделы). Так называемые «*ранние*» боли, характерные для язв тела желудка, обычно возникают через 0,5–1 ч после приема пищи, постепенно нарастают по интенсивности, сохраняются в течение 1,5–2 ч, уменьшаются и исчезают по мере эвакуации желудочного содержимого в двенадцатиперстную кишку. «*Поздние*» боли возникают через 1,5–2 ч после еды, постепенно усиливаются по мере эвакуации содержимого из желудка и характерны для язв пилорического отдела желудка и луковицы ДПК, служат их характерным признаком, наблюдаемым у двух третей больных с данной локализацией процесса (Hogrocks J.C., De Dombal F.T., 1978). Боли, возникающие *натощак*, «*голодные*», возникают через 2,5–4 ч после еды, ночью — «*ночные*» боли и исчезают после очередного приема пищи. Данные боли характерны для язв ДПК, пилорического отдела желудка и наблюдаются у 2/3 всех больных с ЯБ (Chugh T. et al., 2011).

Постоянные боли (соматический механизм боли) наиболее характерны для ЯБ, осложненной пенетрацией в соседние органы, и для перивисцита.

Наличие одновременно ранних и поздних болей наблюдается при сочетанных или множественных язвах.

Латентное течение болезни с отсутствием боли может наблюдаться при расположении язв в кардиальном отделе желудка, а также при неглубоких, поверхностных язвах желудка либо ДПК. Следует отметить, что до 30% латентно протекающих язв манифестируют осложнениями (Белоусов А.С. и др., 2002).

При обострении ЯБ больной, как правило, четко указывает локализацию боли в строго определенной зоне. В большинстве случаев локализация боли зависит от месторасположения язвенного дефекта. Наиболее типичной проекцией болей считаются:

- *область мечевидного отростка — характерна для язв кардиального и субкардиального отделов желудка;*
- *эпигастральная область слева от срединной линии — наблюдается при язвах тела желудка;*
- *эпигастральная область справа от срединной линии — наблюдается при язвах пилорического отдела и ДПК.*

Иррадиация боли при ЯБ бывает не всегда, а ее наличие свидетельствует чаще всего об осложненном течении заболевания (перигастрит, пенетрация язвы в сальник, печень, поджелудочную железу) или об обострении сопутствующей патологии соседних органов. Иррадиация боли в загрудинную область, область левого соска характерна для язвы кардиального отдела желуд-

ка. В правое подреберье — для язвы, локализирующейся в антральном отделе желудка, ДПК. В спину — для язвы желудка с локализацией на задней стенке желудка или ДПК, а также для пенетрации язвы в поджелудочную железу. Опоясывающие боли характерны для пенетрации язвы желудка в поджелудочную железу, присоединения реактивного панкреатита.

Интенсивность болевого приступа может меняться волнообразно, постепенно нарастая до определенного пика и так же постепенно стихая. Длится приступ в среднем от 2 до 4 ч. Проходят боли обычно после приема антацидных препаратов, антисекреторных или спазмолитических средств. При каждом рецидиве ЯБ приступы однотипны, без особенной динамики к прогрессированию, и только развитие осложнений язвы изменяет характер болевого приступа.

Язвенная болезнь является циклическим заболеванием, для нее характерно рецидивирующее течение с сезонными обострениями, особенно в осеннее время года.

Кроме болевого синдрома, у больных с ЯБ часто отмечаются и жалобы диспептического характера, связанные в основном с нарушением моторно-эвакуаторной функции органов.

Отрыжка воздухом, пищей, изжога (синдром желудочной диспепсии): отрыжка воздухом, тухлым характерна для ЯБ с локализацией в желудке, рубцового стеноза привратника. Отрыжка горьким характерна для заброса желчи в желудок из ДПК (дуоденогастральный рефлюкс), а также для язвы с пилородуоденальной локализацией. Отрыжка кислым характерна для желудочной гиперсекреции, декомпенсированного ощелачивания в антральном отделе желудка, при локализации язвы в ДПК и гастродуоденита. Изжога характерна для гастродуоденита и ЯБ с локализацией в ДПК, сопровождающихся гастроэзофагеальным рефлюксом. Иногда при сочетании этих заболеваний изжога может быть эквивалентом болевого синдрома.

Тошнота и рвота более характерны для язвы с локализацией в желудке. Под тошнотой понимают симптомокомплекс, включающий ощущение дурноты и дискомфорта в области эпигастрия, а также вегетативные проявления (слабость, потливость, слюнотечение, головокружение, вплоть до полуобморочного состояния, тахикардия, учащение дыхания, гипотензия и пр.).

Рвотный центр расположен в продолговатом мозге рядом с центрами дыхания и слюновыделения. В активизации рвотного центра принимает участие хеморецепторная триггерная зона, расположенная в области дна IV желудочка за гематоэнцефалическим барьером. Раздражение рецепторов данной зоны осуществляется через кровоток (циркулирующие химические вещества, токсины, лекарства и прочие субстанции) и нейрогенным путем (из зоны лабиринта). Характерно, что данная триггерная зона может вызвать рвоту только опосредованно, через рвотный центр. Рвотный центр и данная триггерная зона объединены многочисленными нервными связями. В передаче информации большую роль играют нейропептиды, в частности серотонинергическая система. Кроме того, рвотный центр может активизироваться в обход данной триггерной зоны за счет вагальных и нервных симпатических афферентных импульсов, поступающих из органов ЖКТ, в частности при растяжении обла-

сти привратника, луковицы ДПК, желчного пузыря, желчных протоков, раздражении брюшины, поджелудочной железы, печени. Известно, что в области желчных протоков имеется рецепторная зона, раздражение которой приводит к появлению рефлекторной тошноты и рвоты.

Характерно, что рвотный акт начинается с высокоамплитудных антиперистальтических сокращений, которые возникают вначале в средней части тощей кишки, распространяясь в оральном направлении, захватывая двенадцатиперстную кишку, привратник и антральный отдел желудка. Характерно, что при данном рефлекторном акте в желудок поступает и содержимое проксимальных отделов тонкой кишки. После опорожнения желудка ретроперистальтические волны сменяются аборальными пропульсивными сокращениями ДПК и тощей кишки, быстро эвакуирующими содержимое в дистальном направлении, в толстую кишку, что может сопровождаться явлениями диареи (Колмакова О.З., Шептулин А.А., 2000).

К этиологическим факторам тошноты и рвоты, источником которых может быть патология желудка, ДПК и смежной зоны ЖКТ, являются чаще всего тошнота и рвота висцерального происхождения, связанные с раздражением СОЖ и ДПК бактериальными токсинами и химическими веществами. Немаловажное значение имеет ДГР, сопровождающийся забросом компонентов желчи и содержимого ДПК в желудок, а также растяжение ДПК при функциональном и органическом дуоденостазе, нарушение моторно-эвакуаторной функции ДПК.

Часто сопровождаются явлениями тошноты и рвоты осложнения послеоперационного характера (пострезекционный синдром).

Важной клинической характеристикой рвоты, связанной с поражением желудка и ДПК, является последующее за рвотным актом облегчение состояния, снятие боли. Особенно данное явление свойственно рвоте, связанной с поражением желудка, при нарушении его эвакуаторной функции, как органического, так и функционального происхождения.

Рвота сразу после еды свидетельствует о поражении кардиального отдела желудка. Рвота через 2–3 ч после еды более характерна для язвы тела желудка. Рвота через 4–6 ч после еды — для язвы привратника или ДПК. Рвота пищей, съеденной накануне и даже за 1–2 дня, характерна для стеноза привратника. Рвота, возникшая на высоте болей и приносящая облегчение, характерна для ЯБ с локализацией в желудке. Некоторые больные вызывают рвоту самостоятельно («живут» рвотой).

Рвота «кофейной гущей» характерна для желудочного кровотечения, осложняющего течение ЯБ, гастропатии на фоне приема НПВП.

Чувство тяжести в эпигастрии, распирания, повышенного, ускоренного насыщения свидетельствует о нарушении рецептивной аккомодации желудка и больше характерно для ЯБ с локализацией в желудке, при присоединении явлений вторичной функциональной диспепсии.

Аппетит у больных ЯБ обычно сохранен, но при обострении заболевания пациенты могут сознательно ограничивать прием пищи из-за страха возобновления боли (ситофобия). На этом фоне возможно снижение массы тела на 3–6 кг, однако она быстро восстанавливается при выздоровлении.

Понижение аппетита характерно для язвы с локализацией в желудке. повышение аппетита иногда наблюдается у больных с ЯБ с локализацией в ДПК.

Повышение слюноотделения характерно для язвы с локализацией в ДПК, а также выраженной гиперхлоргидрии и связано с повышением тонуса парасимпатической нервной системы.

Расстройство стула (диарея) более характерно для ЯБ с локализацией в желудке, но может наблюдаться и при двенадцатиперстной локализации процесса, особенно при длительном течении болезни и вовлечении в патологический процесс поджелудочной железы (панкреатическая недостаточность) и билиарного тракта (хроническая билиарная недостаточность). В данном случае диарея носит все признаки гиперосмотической, наблюдаемой у пациентов с синдромом мальдигестии/мальабсорбции панкреатического происхождения.

Обстипационный (констипационный) синдром (запор) более характерен для ЯБ с локализацией в ДПК (спастический запор), но может наблюдаться и при желудочной локализации язвы (атонический запор). Симптомы запора обусловлены повышением тонуса блуждающего нерва, диетой, режимом и приемом лекарственных препаратов (холинолитики, алюминийсодержащие антациды).

Метеоризм — ощущение вздутия живота, также часто сопровождает заболевания, связанные с нарушением пищеварения в гастродуоденальной зоне. Повышенное образование углекислого газа в проксимальном отделе тонкой кишки и в ДПК может быть связано с гиперхлоргидрией в желудке и повышенным образованием CO_2 при попадании избыточно кислого содержимого в двенадцатиперстную кишку. По этому механизму реализуется и избыточная выработка углекислоты после чрезмерного употребления жирной пищи (образуемый большой объем жирных кислот).

Особое внимание следует уделить вопросу бактериального образования газов, так как в норме в желудке и тонкой кишке, особенно в ее проксимальных отделах (двенадцатиперстная кишка) бактерий ничтожное количество. В результате избыточного бактериального заселения тонкой кишки толстокишечной микрофлорой, а в ряде случаев — инфицирования тонкой кишки *Lambliа intestinalis* происходит ферментативное расщепление химуса тонкой кишки (процессы гниения, брожения) с образованием газов (углекислого газа, водорода, метана, сероводорода), вызывающих метеоризм не только в толстой кишке, но и в тонком кишечнике.

При сборе **анамнеза заболевания** у пациента с ЯБ необходимо выяснить время появления первых признаков болезни, возможную их причину, а также дальнейшую динамику симптомов, особенно важно установить, не произошли ли какие-либо изменения в состоянии больного, страдающего заболеванием желудка, за последнее время (похудание, кровавая рвота, рвота «кофейной гущей», дегтеобразный стул). Это важно для своевременной диагностики осложнений (кровотечение, малигнизация).

Данные анамнеза заболевания помогают решить вопрос о наличии впервые возникающей патологии желудка и ДПК (острый гастрит, впервые возникшая ЯБ), а также охарактеризовать течение хронического заболевания, его тяжесть (частота и длительность обострений и ремиссий).

Важно выяснить, не определялся ли ранее у больного положительный тест на *H. pylori*, не употреблял ли больной длительно (или употребляет и по настоящее время) нестероидные противовоспалительные препараты. При этом необходимо помнить, что для установления диагноза ЯБ анамнестические данные о выявленной ранее инфекции *H. pylori*, как и длительный прием больным НПВП, не могут использоваться как единственные и главные критерии для постановки диагноза ЯБ.

При сборе **анамнеза жизни** важно обратить внимание на условия питания больного, режим, количество и качество пищи, ритм труда и отдыха, возможные профессиональные вредности, злоупотребление алкоголем, курением, острой пищей.

Большое значение имеют перенесенные заболевания ЖКТ, оперативные вмешательства, длительный прием лекарств, раздражающих слизистую оболочку желудка [ацетилсалициловая кислота (аспирин^{*}), другие НПВП, стероидные гормоны, калия хлорид, препараты железа и др.].

Общий осмотр. Для больного с ЯБ без выраженного болевого синдрома, неосложненной ЯБ характерно активное положение. При ЯБ во время обострения может отмечаться вынужденное положение — согнувшись и прижав руки к эпигастральной области (зона наибольшей болезненности). Вынужденные положения на спине, на боку с поджатыми к животу коленями могут наблюдаться при выраженном болевом синдроме и при ЯБ, осложненной перфорацией язвенного дефекта.

Состояние питания обычно удовлетворительное. Однако в ряде случаев может наблюдаться и значительное, достигающее до кахексии похудание, что встречается при декомпенсированном стенозе привратника, развившемся у больного с ЯБ на фоне рубцовой деформации желудка или ДПК. Прогрессирующее похудание может наблюдаться также при длительно существующем хроническом течении болезни, резком снижении секреторной функции желудка (язва, локализованная в желудке, на фоне сопутствующего атрофического гастрита, при ахилии), а также при сопутствующем поражении поджелудочной железы и билиарного тракта (более характерно для длительно-тяжелого течения ЯБДПК).

Кожные покровы у больного с ЯБ обычно бледно-розовые, влажные, в подложечной области кожа может быть гиперемирована (след от частого применения грелки). Резкая бледность кожных покровов характерна для ЯБ, осложненной кровотечением. У пациентов также могут наблюдаться усиленное потоотделение, повышенная влажность ладоней и красный дермографизм. Сухость и шершавость кожных покровов наблюдаются при сопутствующем ЯБЖ хроническом атрофическом гастрите с резким снижением секреторной функции желудка и развитием анемии. Хроническая железодефицитная анемия может также возникнуть при хронической скрытой кровопотере, часто сопутствующей длительно не рубцующейся язве желудка и ДПК.

Осмотр полости рта. Отсутствие значительного числа зубов характерно для лиц, страдающих хронической, рецидивирующей ЯБ (нарушение механической обработки пищи в полости рта, кариес, развитие болезнетворной флоры в полости рта предшествуют и способствуют развитию заболевания).

В зубном налете¹ у больных с хеликобактер-ассоциированной формой ЯБ иногда обнаруживается *H. pylori*, причем его присутствие в полости рта может являться следствием гастроэзофагеального рефлюкса (Cecchi L. et al., 2000; Savoldi E. et al., 1998). К.А. Young и соавт. (2001) не подтвердили различий в морфологии материала, полученного при исследовании биоптатов желудка и зубного налета (кокковидные и извитые формы были найдены в обоих случаях). Это исследование подтверждает исследование, проведенное А.Е. Simol и соавт. (1996), которые обнаружили, используя эндонуклеазный анализ расщепленной ДНК, идентичность штаммов *H. pylori*, выделенных из полости рта и желудка.

Интересна также точка зрения ученых о влиянии ЭТ на колонизацию зубного налета *H. pylori*. Так, К. Shankaran и соавт. (1995) считают, что традиционная ЭТ не вызывает исчезновения *H. pylori* из состава микрофлоры полости рта. В то же время Q. Song и соавт. (1999) обнаруживают отсутствие микроорганизма в образцах налета только у недавно пролеченных пациентов. Считается, что успех эрадикации *H. pylori* в полости рта зависит в том числе и от местных гигиенических мероприятий, а традиционная ЭТ, направленная на уничтожение возбудителя в желудке и ДПК, должна дополняться местными гигиеническими мероприятиями, включая профессиональную гигиену.

У большинства больных с неосложненным течением заболевания отмечаются розовые, влажные видимые слизистые оболочки, чистый и влажный язык розового цвета. Сосочки языка могут быть выражены, несколько увеличены, часто язык у корня обложен темно-белым налетом, иногда желтоватым (признак наличия дуоденогастрального рефлюкса). Для обострения заболевания, особенно при язве, локализованной в желудке, сопутствующем атрофическом гастрите язык густо обложен серо-белым налетом. Сухой язык с серым налетом характерен для прободной язвы, осложненной перитонитом. Гладкий «лакированный» язык с атрофированными сосочками характерен для сопутствующего язвенному поражению желудка атрофического гастрита с резким снижением секреторной функции желудка (развитие V_{12} -дефицитной анемии).

Исследование мышечной системы может выявить симметричное снижение тонуса, силы мышц (атрофия мышц), характерные для снижения питания у больных с декомпенсированным рубцовым стенозом привратника и при длительном анамнезе заболевания (трофологическая недостаточность при сопутствующей экскреторной недостаточности поджелудочной железы).

Поражение бронхолегочной системы нехарактерно для ЯБ. При выраженной анемии возможно наличие одышки смешанного типа. Для ЯБЖ и ДПК характерны гипотензия и брадикардия. Тахикардия может наблюдаться при выраженном болевом синдроме, а также при остром желудочном кровотечении или при хронической вторичной железodefицитной анемии выраженного характера.

Живот при осмотре у большинства больных с ЯБ без видимой патологии. В ряде случаев при осмотре живота можно обнаружить его увеличение, возникающее в основном за счет его вздутия (метеоризма). Такое явление

¹ Материалы любезно предоставлены канд. мед. наук Р.А. Айвазовой.

может быть связано со снижением желудочной секреции при язве желудка, сопутствующих поражениях системы желчевыделения и хронического реактивного панкреатита. Живот обычной конфигурации характерен для неосложненной ЯБ. Видимые перистальтические и антиперистальтические движения в подложечной области выявляются при стенозе привратника. Сажение живота больным при дыхании характерно для резкого выраженного болевого синдрома при обострении ЯБ, глубокой язве, угрозе и развитии перфорации язвы.

Наличие диффузной болезненности в подложечной области характерно для обострения ЯБ. Наличие локальной болезненности, которая сохраняется и при поколачивании (симптом Менделя), а также защитного, локального мышечного напряжения в подложечной области более характерно для желудочной локализации ЯБ. Наличие болезненности и локального защитного мышечного напряжения в пилородуоденальной зоне более характерно для ЯБДПК. Наличие плеска справа от срединной линии характерно для нарушения эвакуаторной функции желудка (стеноз привратника). Доскообразное напряжение живота и положительный симптом раздражения брюшины характерны для перфорации язвы в брюшную полость. Спастическое состояние привратника, сменяемое продолжительным его расслаблением или, наоборот, так называемая живая игра привратника характерны для ЯБ с локализацией в антродуоденальной зоне. Резкая болезненность при пальпации большой кривизны желудка выявляется при ЯБ с локализацией в желудке. Наличие вздутых, перерастянутых газом петель толстого кишечника, урчащих и болезненных при пальпации, характерно для ЯБЖ, сопровождающейся ХГ с резким снижением желудочной секреции.

Болезненная, плотная, спазмированная сигмовидная кишка выявляется при сопутствующем вторичном синдроме раздраженного кишечника, сопровождающего в ряде случаев язвенную болезнь с локализацией в ДПК.

Анализ клинических проявлений ЯБДПК, по данным наших исследований, показал, что наибольший процент раннего болевого синдрома обнаружен у больных, заболевших после тридцатилетнего рубежа, а также у лиц с длительным анамнезом заболевания, а наименьший — у пациентов, заболевших в молодом возрасте (соответственно 16,0 и 7,8%), причем у женщин, заболевших ЯБ после 30 лет, синдром ранних болей отмечался в три раза чаще, чем у мужчин с этим же типом патологии. В свою очередь, у мужчин, заболевших в молодом возрасте, в подавляющем большинстве обнаружены все три классические составляющие болевого синдрома дуоденальной язвы — поздние, «голодные», ночные (соответственно 86,2; 78,2; 62,6%). Самый большой процент резко выраженного болевого синдрома (33,3%) обнаружен в группе женщин, у которых болезнь манифестировала в молодом возрасте, а наименьший (9,0%) — у женщин, заболевших после 30 лет. Излюбленной локализацией болевого синдрома у пациентов с ЯБ являлась пилородуоденальная зона (52,8%), эпигастральная локализация наблюдалась несколько реже (30,0%) и в основном у мужчин, заболевших в молодом возрасте (37,8%). У женщин чаще, чем у мужчин, наблюдалась локализация боли в правом подреберье (10,6 и 7,6% соответственно). Иррадиация болей в область сердца также была

наиболее характерна для пациентов, заболевших после 30 лет, с максимумом 11,7% у женщин.

Эрозивное поражение желудка, независимо от времени возникновения заболевания и половой принадлежности, сопровождалось синдромом ранних болей в 79,6% случаев, а при эрозивном поражении ДПК преобладал синдром поздних болей (71,8%). При сочетанном эрозивном поражении желудка и ДПК синдром ранних болей наблюдался в 69,3% случаев, поздних — в 37,1%. Наличие эрозий, их локализация не оказывали существенного влияния на выраженность болевого синдрома. Эрозивное поражение желудка приводило к акценту болевого синдрома на ранний его характер, причем данный акцент сохранялся даже в случае сопутствующего эрозивного поражения желудка и ДПК.

Что касается диспептического синдрома, то наиболее яркий по выраженности и разнообразию проявлений обнаружен у женщин, заболевших ЯБ после 30 лет, однако такой симптом, как отрыжка кислым, был более характерным для женщин, заболевших дуоденальной язвой в молодом возрасте, чем после 30 лет (38,9 и 5,2% соответственно). Подобная закономерность была характерна и для изжоги. Для мужчин, заболевших ЯБ в молодом возрасте, состав диспептических жалоб был классическим (изжога — 20,5%, запор — 21,9%, метеоризм — 23,6%).

Вместе с тем такие жалобы, как отрыжка горьким, горечь во рту по утрам, наблюдались в небольшом проценте случаев (8,6 и 9,6% соответственно). Напротив, у женщин, и особенно заболевших после 30 лет, данные жалобы были довольно частыми (43,0 и 59,7% соответственно), на втором месте были мужчины с подобным типом болезни.

Анализ общей симптоматики показал, что у больных с ЯБ имеет место выраженный астеновегетативный синдром, который ярче развернут у больных, заболевших в молодом возрасте, причем неврастенический компонент наиболее выражен у женщин.

Анализ объективных данных показал, что брадикардия в полтора раза чаще встречалась у лиц, заболевших ЯБДПК до 30 лет, как у мужчин, так и у женщин, практически в одинаковой степени (соответственно 49,3 и 55,6%). Артериальная гипотензия также чаще обнаруживалась у пациентов с подобным типом заболевания, причем у женщин в 44,4% случаев, а у мужчин в 26,1%. Артериальная гипотензия, наоборот, чаще регистрировалась у больных, заболевших после 30 лет, и здесь вновь значительно преобладали женщины. В целом во всей совокупности больных повышение АД наблюдалось у 7,8% мужчин и у 38,9% женщин, больных ЯБДПК.

Анализ сопутствующей патологии выявил, что самый большой процент параллельно существующих болезней приходится на патологию органов пищеварения. В большинстве случаев это были холецистит (38,8%), хронический панкреатит (37,4%), дисфункция ЖВП (32,0%), хронический гепатит (28,1%).

Ишемическая болезнь сердца наблюдалась у лиц с длительным язвенным анамнезом. В 82,8% случаев это были больные, заболевшие после 30 лет, а у 65,5% из этой группы ЯБ развилась на фоне ишемической болезни сердца. Обратное

сочетание, когда ЯБ предшествовала ишемическая болезнь сердца, отмечено у 17,3% пациентов. Кроме того, отмечено, что женщины, болеющие ЯБ и ишемической болезнью сердца, в 100% случаев заболевают ЯБ после 30 лет, а мужчины — в 77,8% случаев. Интересен факт, что у 87,9% больных с сочетанной с ишемической болезнью сердца ЯБДПК имеется эрозивное поражение желудка и ДПК, а у 88,2% этого числа больных — эрозивное поражение желудка.

Наличие сезонности обострений в 83,6% случаев наблюдалось у пациентов, заболевших в молодом возрасте, а у заболевших после 30 лет — только у 58,1%. Отсутствие сезонности наиболее характерно для женщин, заболевших ЯБДПК после 30 лет (63,6%), против 30,6% у пациенток с ЯБ, возникшей до 30 лет. Из сезонов года чаще заболевание рецидивировало осенью и весной одновременно, на втором месте по частоте обострений стояла осень, особенно у больных, заболевших до 30 лет.

Острые эрозии не имеют четко очерченного симптомокомплекса, и на первый план выступают клинические признаки «фоновых» заболеваний. У 30–90% лиц молодого возраста с неизменной СО острые эрозии могут вообще не иметь каких бы то ни было клинических симптомов. Для острых эрозий желудка характерно относительно частое (до 4,5%) развитие геморрагических осложнений (Гриневич В.Б., Успенский Ю.П., 1998).

У больных с хроническими эрозиями весьма выражены и достаточно специфичны диспептический и болевой синдромы, схожие с таковыми при язвенных поражениях антральной или дуоденальной локализации (Гриневич В.Б., Успенский Ю.П., 1998). В то же время чаще встречаются работы, указывающие на неспецифичность клинической картины, которая складывается из различной степени выраженности болевых и диспептических симптомов. Я.С. Циммерман и соавт. также считают, что использовать клиническую симптоматику с диагностической целью в отношении эрозивного гастрита невозможно (Циммерман Я.С., Ведерников В.Е., 2001; Циммерман Я.С., 2003).

10.6.2. Данные дополнительных методов исследования в диагностике язвенной болезни

Общая лабораторная диагностика у больных с ЯБ дает мало информации. Клинический анализ крови может в ряде случаев (выраженный пангастрит) зарегистрировать лейкоцитоз со сдвигом влево, повышение СОЭ. В целом же данные изменения больше характерны для острого гастрита.

Увеличение количества гемоглобина и эритроцитов характерно для упорной рвоты (обезвоживание), наблюдаемой иногда при декомпенсированном стенозе привратника, и отмечается очень редко. Снижение количества гемоглобина, эритроцитов, сывороточного железа выявляется у больных с хронической кровопотерей, осложняющей течение ЯБ. Иногда при скрытой кровопотере о его наличии можно судить только по динамическому наблюдению за показателями гемоглобина и эритроцитов.

Основными методами верификации диагноза ЯБЖ и ДПК является ЭГДС.

Рентгенологическое исследование в настоящее время имеет вспомогательное значение. При контрастной рентгеноскопии бариевой взвесью желудка

и ДПК можно выявить наличие классического рентгенологического симптома ЯБ — язвенной «ниши» на рельефе желудка или луковицы ДПК.

Эвакуаторная функция желудка чаще нарушена, проявляясь двумя противоположными явлениями — то ускорением ее, то задержками, сопровождаемыми спазмами привратника. Реже отмечается нормальное опорожнение.

Со стороны ДПК функциональные нарушения также проявляются в двух видах (либо замедление опорожнения луковицы, либо ускоренная эвакуация), чаще наблюдаются гипотонус ДПК, задержка бария, однако отмечены и варианты с быстрой эвакуацией содержимого из ДПК, усилением тонуса луковицы.

Наличие в желудке значительного количества содержимого, застой бариевой взвеси в желудке, увеличение размеров желудка характерно для рубцового стеноза привратника или ДПК. Истончение стенок желудка, отсутствие складчатости (сглаженность складок), вялая перистальтика (атония) могут наблюдаться при атрофическом гастрите.

Рентгеновское исследование позволяет исключить или подтвердить возможность пилородуоденального стеноза и грыжи пищеводного отверстия диафрагмы.

Трудны для рентгенодиагностики язвы, локализующиеся в постбульбарном отделе ДПК. — *постбульбарные язвы*. При постбульбарных язвах нередко отмечаются большие размеры язвенных дефектов и сужение просвета кишки в месте локализации.

Чрезвычайно важными в диагностическом и прогностическом плане являются выявляемые при рентгеновском исследовании желудка и ДПК последствия перенесенных обострений ЯБ — различные деформации органа. Данные явления выглядят чрезвычайно разнообразно. Чаще всего наблюдаются стеноз привратника, изменение формы желудка по типу «песочных часов» или улиткообразной деформации желудка (соответственно при рубцевании язв, расположенных в теле желудка и на малой кривизне). Рубцевание язв в ДПК приводит к уменьшению объема луковицы ДПК, приобретению последней формы «трилистника», «песочных часов» и др. Данные явления в дальнейшем приводят к рубцовому сужению просвета ДПК.

При подозрении на прободение рентгеновское исследование проводится без контрастирования. Характерным признаком прободения язвы является появление свободного газа в брюшной полости и под куполом диафрагмы (в вертикальном положении больного), а также при положении пациента на левом боку, в боковой проекции. В этом положении также возможно обнаружить наличие свободного газа, находящегося латеральнее правой доли печени. Как правило, свободный газ при прободной язве появляется в брюшной полости у 70% пациентов. Иногда при пенетрации язвенного дефекта ДПК образуется свищевое сообщение с желчным пузырем, который приобретает замкнутую грушевидную форму, а если применялась бариевая взвесь, то она контрастирует и желчные протоки. В случае «прикрытой» перфорации образуется глубокое бариевое пятно, которое напоминает большую язвенную нишу неправильной формы, соединяющуюся узким ходом со стенкой ДПК. Признаков пневмоперитонеума, как правило, не наблюдается. При присоеди-

нении перитонита и паретической непроходимости кишечника появляются горизонтальные уровни жидкости. В отличие от механической непроходимости кишечника, усиленная перистальтика отсутствует.

Другим возможным осложнением ЯБ, которое доступно для диагностики рентгенологическим методом, является пенетрация язвенного дефекта в гепатодуоденальную связку, в поджелудочную железу и т.п.

Из дополнительных рентгенологических методик исследования желудка и ДПК можно также использовать двойное контрастирование барием и воздухом. Данная методика позволяет с успехом диагностировать и поверхностные язвы, в том числе в пилорическом отделе желудка, на передней и задней стенках ДПК. Тем более что данная локализация часто наблюдается при двенадцатиперстной локализации язвы.

Эндоскопическое исследование позволяет не только выявить и оценить характер язвенно-воспалительного процесса в слизистой оболочке, но и проследить динамику язвенного дефекта, помочь в дифференциальной диагностике, выявить осложнения (см. рис. 10.10). Современные фиброгастродуоденоскопы обладают более широкими возможностями. При использовании в сочетании с методикой инсуффляции воздуха в полость желудка и ДПК для расправления складок можно оценить состояние слизистой всех отделов гастродуоденальной зоны, а также под визуальным контролем взять биопсийный материал со дна язвы, ее краев и окружающей слизистой оболочки.

По данным наших исследований больных с ЯБЖ и ДПК, локализация язвенного дефекта в желудке на малой кривизне, а в ДПК на передней стенке луковицы ДПК является преимущественной для всех больных с ЯБ, как у мужчин, так и женщин. Расположение язвенных дефектов в желудке на большой кривизне выявляется довольно редко (5% случаев) и в основном у мужчин среднего и пожилого возраста. Антральная локализация язвы желудка регистрируется чаще (30%) и более характерна для молодых мужчин, для которых характерна и язва привратникового канала, но частота ее выявления не превышает 8%. Следует сказать, что в последнем случае течение ЯБ характеризуется особым упорством и осложненным течением (стеноз привратника, желудочное кровотечение). Локализация на задней стенке ДПК чаще обнаруживается у женщин, заболевших после 30 лет. Постбульбарная локализация дуоденальной язвы обнаруживается в 3–5% случаев и также часто осложняется кровотечением, которым данная язва часто и манифестирует.

Оценивая размеры язвенных дефектов в желудке и ДПК, обнаружили, что «львиная доля» (около 80%) приходится на пациентов с диаметром язвы от 0,5 до 1 см у всех категорий с небольшим перевесом у мужчин, заболевших после 30 лет (75,0%), при этом язвы ДПК меньше по размерам язв желудка. В ряде случаев (не более 10%), главным образом в желудке, обнаруживаются гигантские язвенные дефекты до 3 см в диаметре, склонные к малигнизации.

Множественные язвенные дефекты наблюдаются чаще при симптоматическом изъязвлении СОЖ, реже ДПК.

Эндоскопически при формировании язвы визуализируется ограниченный участок гиперемии слизистой оболочки с плоскими эрозиями и точечными

кровоизлияниями, которые, сливаясь, формируют язвенный дефект, окруженный воспалительным валом.

При острой стадии хронической ЯБ дефект чаще овальной формы, с четкими краями, дно его покрыто желто-серым налетом фибрина, а вокруг отмечается ярко-гиперемированный воспалительный вал. В подострую стадию воспалительные явления уменьшаются, язва приобретает более плоскую форму, вплоть до линейной, или представлена отдельными мелкими участками (в виде «салями»), очищается дно язвы, где появляются участки грануляционной ткани. В дальнейшем язвенный дефект покрывается нежным возвышающимся гиперемированным слоем слизистой оболочки с конвергенцией складок к рубцу (стадия «красного рубца»). В стадию «белого рубца» язвенный дефект становится более грубым, приобретает беловатый цвет. При полном заживлении может образоваться втянутый линейный рубец, конвергенция складок к рубцу некоторое время сохраняется и представлена серовато-белыми тяжами различной степени выраженности.

Таким образом, в эндоскопической картине выделяют следующие стадии образования и заживления язвенного дефекта.

• Стадия образования язвы:

- красного пятна;
- плоской эрозии;
- язвы с плоскими краями;
- язвы с воспалительным валом.

• В процессе заживления язвы различают четыре фазы:

- уменьшения периульцерозного отека;
- фазы плоских краев;
- красного рубца;
- белого рубца.

Для ранней диагностики кишечной метаплазии и аплазии в слизистой оболочке может использоваться метод *хромогастроскопии* с применением метиленового синего (0,5% раствор, 15–20 мл) — появление участков сине-голубого цвета. Для определения зоны активного кислотообразования в желудке применяется краситель конго-красный (0,3% раствор, 30–40 мл), окрашивающий данные участки в черный цвет, при этом зоны с отсутствием продукции СК остаются ярко-красного цвета.

Опухолевидное изъязвление, ригидность стенки желудка, не раздуваемой воздухом (ригидная деформация слизистой желудка), являются симптомами малигнизации язвы желудка.

Гастробиопсия. При обнаружении язвенного дефекта в желудке необходимо в обязательном порядке взятие 4–6 биоптатов из дна и краев язвы с их гистологическим исследованием (наличие атипичных клеток характерно для малигнизации язвы желудка).

Кроме того, необходимо взятие гистологического материала и на наличие *H. pylori*.

Эндоскопическими признаками сопутствующего воспаления являются:

- отечность;
- гиперемия;

- слизь;
- точечные геморрагии;
- контактная кровоточивость;
- феномен «манной крупы» (белесоватые зерна диаметром до 0,8 мм).

Наличие на слизистой желудка, ДПК поверхностных дефектов (плоских эрозий), единичных или множественных, характерно для эрозивного гастрита, дуоденита (гастродуоденита). Обычно степень выраженности воспаления оценивается визуально по совокупности указанных признаков и их выраженности.

Сглаженность складок желудка, серо-розовый цвет слизистой, просвечивание кровеносных сосудов, небольшое количество секрета и слизи характерно для сопутствующего атрофического гастрита. Атрофический гастрит, сопутствующий ЯБ, наиболее часто (70–80% случаев) выявляется при желудочной локализации язвенного процесса.

Воспаленная, отечная, гиперемированная, кровоточащая слизистая типична для НПВП-гастропатии.

Эрозии визуализируются в виде плоских небольших поверхностных дефектов эпителия СОЖ различной формы, нередко окруженных венчиком гиперемии. Их диаметр до 0,2–0,3 см. Развитию данных дефектов слизистой обычно предшествуют субэпителиальные геморрагии петехиального типа, которые могут выглядеть в виде петехий ярко-красного цвета, часто множественных, перемежающихся участками слизистой оболочки белесоватого цвета (так называемый феномен «перец с солью»), но без нарушения целостности СОЖ, в связи с чем такие эрозии нередко именуют геморрагическими (Циммерман Я.С., Ведерников В.Е., 2001). Данные эрозии могут выглядеть мелкоточечными и часто сопровождать острое кровотечение из ДПК.

Кроме того, выделяют плосковоспалительные округлой формы эрозии диаметром около 0,4 см с ободком гиперемированной слизистой вокруг и дном, покрытым фибринозным налетом.

Края хронических эрозий, как правило, несколько возвышаются над окружающей слизистой оболочкой. Локализуются они чаще в фундальном отделе желудка.

Хронические эрозии эндоскопически выглядят как полиповидные образования с пупковидными вдавлениями на вершинах, заполненными фибрином или солянокислым гематином. Число их колеблется от 1 до 15, размеры — от 3 до 10 мм. Расположены образования, как правило, в виде цепочек в антральном отделе желудка (82% наблюдений) (Аруин Л.И. и др., 1998). В период ремиссии на вершинах эрозий вместо пупковидных вдавлений может иметься лишь венчик гиперемии (Гриневич В.Б., Успенский Ю.П., 1998).

Однако полноценное суждение о характере эрозий можно вынести лишь на основании гистологического исследования, с чем согласно подавляющее число авторов (Аруин Л.И. и др., 1998; Водолагин В.Д., 1995; Гриневич В.Б., Успенский Ю.П., 1998; Циммерман Я.С., 2003). Для получения более точных результатов в одних работах предлагается брать материал для исследования с помощью петлевой биопсии, в других — использовать шипчики, снабженные фиксирующей иглой (Аруин Л.И. и др., 1998; Гриневич В.Б., Успенский Ю.П., 1998).

При ЯБДПК дуоденит чаще всего ограничен луковицей ДПК (бульбит), бывает очаговым и диффузным, распространяясь на всю луковицу. Неэрозивный дуоденит эндоскопически проявляется гиперемией слизистой оболочки ДПК, отеком и контактной кровоточивостью. При гистологическом исследовании биоптатов слизистой при дуодените определяется воспалительная лимфоплазмочитарная инфильтрация ее слизистой оболочки. Особенностью клеточного состава инфильтрата является относительно малое представительство в нем нейтрофилов, по сравнению с эрозивным дуоденитом (плоские, простые, острые эрозии). Следует учитывать, что сопутствующий ЯБ дуоденит по мере рубцевания язвенного дефекта снижает выраженность, из диффузного преобразуясь в очаговый. Значительно уменьшается отечность слизистой, исчезает кровоточивость ее, исчезают или уменьшается количество эрозий. Однако полного исчезновения как визуальных, так и гистологических признаков воспаления в слизистой ДП чаще всего не наблюдается. В 70–72% случаев, по данным Я.С. Циммермана (2000), а по нашим данным, в 78,5–81% случаев сохраняются как визуальные, так и гистологические признаки дуоденита. Кроме того, у ряда пациентов, несмотря на полноценное рубцевание язвы (от 3–6% случаев), могут появляться новые эрозивные дефекты, которые, однако, при продолжении терапии антисекреторными средствами в поддерживающем режиме практически полностью эпителизируются в течение 1–2 нед. Существует мнение, что дуоденит при ЯБ может как быть ассоциированным с последней, так и существовать независимо от нее (Циммерман Я.С., 2000). Не исключено, что на сохранение воспалительных явлений и появление эрозий в ДПК и желудке, при наличии дуоденогастрального рефлюкса, влияет дестабилизирующее воздействие желчных кислот на защитный слизистый барьер. По нашим данным, очень часто (до 56,8%) на фоне ЯБДПК и хронического дуоденита обнаруживаются эндоскопические признаки наличия дуоденогастрального рефлюкса, а по данным биохимического исследования — еще чаще.

Внешний вид постбульбарных язв мало отличается от язв луковичной локализации, однако у них чаще больше диаметр (до 1,5 см), менее выражен окружающий воспалительный вал, и они кажутся более поверхностными, чем луковичные язвы. Тем не менее при рубцевании постбульбарных язв остается, как правило, выраженная рубцовая деформация ДПК.

Сочетанное язвенное поражение ДПК и желудка наблюдается чаще у лиц мужского пола в возрасте 30–50 лет (6,2% случаев) (Василенко В.Х. и др., 1987). Как правило, образование язв в луковице ДПК предшествует их появлению в желудке (так называемые постдуоденальные язвы). Отмечено, что при рубцевании язв в желудке в данном случае долго сохраняются гиперемия, отек и эрозивное сопутствующее поражение. Для данных язв характерны торпидное течение и выраженная рубцовая деформация после репарации. Значительно реже образование язвы в желудке предшествует двенадцатиперстной локализации процесса или желудочная и двенадцатиперстная язвы верифицируются одновременно.

Очень большое значение имеет эндоскопическое исследование при диагностике язвенных кровотечений, которое не только диагностирует его причи-

ну (желудочная или дуоденальная язва, острые эрозии, кровоточащий дивертикул, опухоль фатерова соска), но и позволяет провести некоторые лечебные мероприятия по остановке продолжающегося кровотечения. Большое значение в этиологии кровотечения из гастродуоденальной зоны имеет тот факт, что наиболее часто осложняются геморрагиями именно вторичные, симптоматические деструктивные процессы в слизистой, большей частью протекающие бессимптомно. В этой связи эндоскопическое исследование в группах риска (больные, длительно и в больших дозах принимающие стероиды и нестероидные противовоспалительные средства, пациенты с портальной гипертензией и т.д.) должно проводиться обязательно, несмотря на отсутствие клинических проявлений со стороны гастродуоденальной зоны.

Острые язвы желудка могут быть множественными и локализоваться в любых отделах органа, но чаще в области малой кривизны и задней стенки. Часто острым язвам желудка сопутствует его эрозивное поражение. Острые язвы желудка обычно небольших размеров (до 2 см), преимущественно округлой формы. Характерным признаком является отсутствие или незначительная выраженность краевого воспалительного вала вокруг язвы. Острые язвы могут переходить в хронические.

Острые язвы ДПК макроскопически при эндоскопии очень трудно отличить от крупной эрозии, и только гистологическое исследование выявляет отличия: при эрозии некроз захватывает только участок слизистой, а при язве очаг деструкции распространяется до подслизистого, реже — мышечного слоя. При острой язве ДПК, как и при желудочной локализации, отсутствует перифокальная реакция, а ее дно может быть покрыто геморрагическим налетом или выполнено сгустком. Характерной особенностью острых язв, кроме множественного поражения, является возможная двойная локализация — в ДПК и желудке.

Для стероидной язвы характерно ее распространение до мышечного или даже субсерозного слоя. Стероидные язвы имеют уплощенные края и клиновидную форму.

При эндоскопическом обследовании и последующем анализе эндоскопической картины больного с ЯБ необходимо оценивать расположение эрозивно-язвенных дефектов в желудке и луковице ДПК с точки зрения возможных осложнений. Так, расположение дефектов слизистой на передней стенке органа создает угрозу перфорации, а на задней стенке — пенетрации в поджелудочную железу и кровотечения из *a. gastroduodenalis* и ее ветвей (Нечипай А. М. и др., 2002).

При необходимости (по показаниям) для уточнения диагноза, проведения дифференциального диагноза (исключение инфильтративной формы РЖ) могут применяться дополнительные инструментальные исследования: эндоскопическая ультрасонография и КТ.

10.6.3. Прочие дополнительные методы диагностики, применяемые при язвенной болезни

Ультразвуковое исследование помогает в выявлении процессов, сопровождающихся утолщением стенки кишки в результате отека, фиброза, кровоиз-

лияния или опухолевого поражения, БК и при переходе патологического процесса на смежные органы, пенетрации, перфорация язвы. С. Г. Бурков (1997) отмечал утолщение стенки желудка и луковицы ДПК у 5,2% пациентов с длительностью язвенного анамнеза от 8 до 18 лет. По мере рубцевания язвенного дефекта отмечено уменьшение наружного диаметра среза, толщины стенки желудка, протяженности по органу, а также некоторое уменьшение коэффициента изображения, кроме того, при поражении желудка снижена скорость эвакуации контрастированного содержимого желудка. В стадии «красного рубца» обнаруживается умеренное утолщение (до 5–6 см) стенки органа, определяется ее слоистость. В фазе «белого рубца» поверхность не отличается особенностями или отмечается некоторое утолщение стенок в месте рубца. Данное утолщение может быть связано и с остаточными явлениями гастродуоденита, отстающего от рубцевания язвы в своей инволюции. Чувствительность ультразвукового метода в диагностике ЯБЖ и ДПК составляет 89%, специфичность — 85%, точность — 86% (Хважаев М.С., 2000). Помогает трансабдоминальное УЗИ и при диагностике стеноза привратника, луковицы ДПК, с определением степени пилородуоденального стеноза, а также степени компенсации патологического процесса (Пиманов С.И., 1995).

Кроме того, с помощью УЗИ с дополнительным контрастированием желудка и ДПК, использованием доплеровского исследования становится возможным проводить диагностику дуоденогастрального рефлюкса, исследовать моторную функцию желудка и ДПК и других отделов кишечника, т.е. исследовать наличие не только органической но и функциональной патологии.

10.6.3.1. Эндоскопическое ультразвуковое исследование

С помощью данного метода возможно визуализировать стенку органа и образующих ее слоев, распространение опухолевого процесса при диагностике малигнизированных язв желудка. С помощью ЭУЗИ возможна диагностика подслизистых образований желудка (лейомиомы, лимфомы).

10.6.3.2. Суточное мониторирование рН желудочного сока

При ЯБДПК более часто выявляется гиперацидность в теле желудка; базальный уровень рН в утренние часы достигает не более 2,0. ЯБ рН-метрии может выявлять и постоянное, не связанное с приемом пищи повышение уровня рН тела желудка более 3,5–4, что свидетельствует о гипоацидном (анацидном) состоянии желудка и является характерным при желудочной локализации язвенного дефекта. При обострении язвы, локализуемой в пилорическом отделе желудка и ДПК, часто отмечается непрерывное кислотообразование, сопровождающееся недостаточностью ощелачивающей способности пилорических желез желудка и повышением кислотопродуцирующей функции фундальных желез желудка. По данным многих авторов, при ЯБДПК ахлоргидрия (рН более 6,0) не определяется.

Д.Т. Дичевой (1999) на большом клиническом материале наглядно показано преимущество длительного пролонгированного рН-мониторирования желудка для оптимального подбора лекарственных антисекреторных средств,

особенно у пациентов с длительно нерубцующимися язвами ДПК. Данное исследование у этой категории больных приобретает первостепенное значение, так как позволяет своевременно выявлять резистентность к тому или иному препарату и подбирать эффективное для пациента средство лечения. Данный метод в ряде случаев помогает избежать хирургического лечения.

Сцинтиграфическое исследование моторной функции желудка и ДПК у больных с ЯБ может выявлять различные степени замедления транзита желудочного и кишечного содержимого, как в целом по пищеварительной системе, так и по регионам, сегментам кишки, вплоть до его полной остановки, «стаза» в тех или иных отделах. Кроме того, сцинтиграфия с введением лейкоцитов, меченных ^{99m}Tc -НМ-РАО, позволяет определить локализацию активного воспалительного процесса в кишке, а исследование с мечеными ^{99m}Tc эритроцитами — определить локализацию кровотечения в желудочно-кишечном тракте. Причем последний метод может применяться как скрининг, не уступающий по точности ангиографическому методу.

Исследование на *H. pylori* — см. гл. 3 и 8.

10.7. ДИАГНОЗ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ

Обычно клиническая картина ЯБ отличается столь характерными субъективными признаками, что постановка предварительного диагноза не представляет трудностей, особенно в случае хронически рецидивирующего течения и наличия язвенного анамнеза. Вместе с тем при впервые возникшей типичной «язвенной» клинической картины заболевания жалобы больного могут быть минимальны, а объективные данные довольно скудными. Все это позволяет только предположить наличие ЯБ, обострения, ремиссии и назначить дополнительные методы обследования, в первую очередь эндоскопическое исследование.

Таким образом, предварительный диагноз ЯБ ставится на основании характерных жалоб больного (в большей степени) и данных объективного обследования. Сбор анамнеза помогает предположить возможную этиологию и оценить характер течения болезни (острое, хроническое, рецидивирующее, осложненное).

В целом предварительный диагноз может звучать: язвенная болезнь желудка или ДПК, предположительно:

- *H. pylori*-ассоциированная форма ЯБ (при наличии анамнестических данных);
- *H. pylori* не ассоциированная форма ЯБ.

Также на основе данных расспроса больного, наличия сведений о приеме пациентом лекарственных препаратов, в первую очередь нестероидных противовоспалительных и глюкокортикоидов выясняется наличие причин возможного появления следующих симптоматических гастродуоденальных язв.

- «Стрессовые» язвы — при распространенных ожогах (язвы Курлинга), при черепно-мозговых травмах, операциях, кровоизлияниях в головной

мозг (язвы Кушинга), язвы при других стрессовых ситуациях (инфаркте миокарда, сепсисе, операциях и др.).

- Лекарственные язвы (НПВП-гастропатии).
- Эндокринные язвы — СЗЭ, при гиперпаратиреозе.
- Дисциркуляторно-гипоксические.
- Токсические.
- Язвы при некоторых заболеваниях внутренних органов — при заболеваниях печени, в первую очередь при циррозе, осложненном синдромом портальной гипертензии и гастропатией (гепатогенные язвы). Кроме того, необходимо исключение заболеваний поджелудочной железы, эритремии, карциноидного синдрома, БК.
- Старческие язвы.

По клиническим данным можно предположить и общую локализацию поражения: язва желудка или язва ДПК, оценить следующее.

• **Клиническую форму заболевания.**

- болевая форма (типичная, атипичная; суточный ритм; сезонность);
- диспептическая форма (выраженность; симптом «ацидизма»).

• **характер течения заболевания:**

- острое течение (впервые возникшая язва);
- хроническое течение — с редкими обострениями (1 раз в 2–3 года), с ежегодными обострениями, с частыми обострениями (2 раза в год и чаще);

• **тяжесть течения** (легкое, среднетяжелое, тяжелое);

• **наличие или отсутствие осложнений** (язвенное кровотечение, прободение язвы, пенетрация язвы в соседние органы, перигастрит, перидуоденит, рубцово-язвенный стеноз привратника, малигнизация язвы).

Окончательный диагноз ставится на основании данных дополнительных методов исследования (в первую очередь эндоскопической картины и результатов исследования на *H. pylori*).

Основными методами верификации диагноза ЯБ являются рентгенологическое исследование пищевода, желудка и ДПК и ЭГДС¹. При контрастной рентгеноскопии бариевой взвесью желудка и ДПК можно выявить наличие язвенной «ниши» — ее локализацию, размер, болезненность или наличие бариевого пятна (депо бария), косвенных признаков наличия язвенного дефекта, а также послеязвенной рубцовой деформации желудка и/или луковицы ДПК.

Анализ на *H. pylori* является необходимой составляющей плана обследования больного с подозрением на ЯБ или с верифицированной язвой. Выявление контаминации *H. pylori* может быть проведено путем гистологического исследования биоптатов или быстрым уреазным тестом, дыхательным тестом с мочевиной, меченной ¹³C, ИФА слюны, кала, методом ПЦР-диагностики и др. (см. раздел 3.2.5).

В целом диагноз при наличии типичных жалоб, данных анамнеза (сезонность обострений), результатов эндоскопического исследования, исследования на *H. pylori* обычно не вызывает затруднений. В процессе постановки

¹ По чувствительности и специфичности рентгенологический метод уступает эндоскопическому (уровень доказательности — А).

окончательного диагноза уточняется этиология болезни: ассоциированная с *Helicobacter pylori*; не ассоциированная с *Helicobacter pylori*. Определяется локализация язвенного дефекта: язва желудка, язва ДПК или сочетанное язвенное поражение желудка и ДПК. Уточняется количество язвенных дефектов: одиночные или множественные. Определяются размеры (диаметры) язвенных дефектов: малые — до 0,5 см; средние — 0,5–1 см; большие — 1,1–2,9 см; гигантские — для язв желудка 3 см и более, для язв ДПК 2 см и более.

Квалифицируется уровень желудочной секреции:

- повышенная секреция;
- нормальная секреция;
- пониженная секреция.

Определяется стадия заболевания — обострение или ремиссия.

Определяется наличие осложнений (кровотечение, пенетрация, перфорация, стенозирование, малигнизация).

10.8. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ

Проводя на предварительном этапе дифференциальный диагноз ЯБ, основываясь на материалах клинических проявлений и их динамике, следует иметь в виду, что большинство патологических процессов в гастродуоденальной зоне могут проявляться практически одними симптомами, свидетельствующими в лучшем случае о пораженном органе (желудок или ДПК), а клиническая картина некоторых из них (функциональная неязвенная диспепсия) до последнего времени включала такую клиническую форму, как язвенно-подобный вариант течения¹. Болевой синдром при данной форме функциональной диспепсии действительно очень напоминает таковой при ЯБЖ. Так, для него характерно наличие периодических болей или жжения (как минимум умеренной интенсивности) с частотой не менее одного раза в неделю. Боль не генерализованная, имеет четкую эпигастральную локализацию, не изменяется после дефекации и отхождения газов, связана с приемом пищи (провоцируется или усиливается) или возникает натощак. Как видно, клиническая картина очень похожа, тем не менее при функциональной диспепсии никаких морфологических изменений со стороны слизистой желудка или ДПК не обнаруживается. И наоборот, морфологически выявляемый ХГ в большинстве случаев протекает латентно. В целом болевой синдром и диспептические расстройства, напоминающие язвенную болезнь, могут возникать при таких болезнях органов пищеварения, как:

- гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь;
- гастродуоденит;
- заболевания печени и билиарного тракта;
- панкреатит;
- опухоли ЖКТ;
- заболевания, протекающие с синдромом мальабсорбции;
- сосудистая абдоминальная патология.

¹ Согласно Римским критериям-III (2006) язвенноподобный вариант функциональной диспепсии носит наименование «эпигастральной боли».

Сходной клинической картиной с появлением в гастродуоденальной зоне острых эрозий могут сопровождаться также:

- прием лекарственных средств, включая нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикоиды, препараты дигиталиса, антибиотики, нитрофураны, теofilлин, толбутамид^р, спиронолактон (верошпирон^а), этакриновая кислота, препараты железа и калия, а также алкоголь;
- стрессовые воздействия (ожоги и обморожения, шок, ранения, травмы, психоэмоциональный стресс);
- тяжелая соматическая патология (декомпенсированная недостаточность кровообращения, хроническая почечная недостаточность, гепатоцеллюлярная недостаточность, системные заболевания, нарушения водно-электролитного баланса, заболевания крови, хронические неспецифические заболевания легких с явлениями дыхательной недостаточности);
- заболевания эндокринной системы (гиперпаратиреоз, сахарный диабет);
- сепсис.

Во всех перечисленных случаях дифференциальный диагноз с ЯБ можно получить только путем выполнения на раннем этапе эндоскопического исследования.

При обнаружении во время эндоскопического исследования хронических полных эрозий следует помнить, что причиной их возникновения может быть воздействие неблагоприятных социально-климатических или психотравмирующих факторов (первичные факторы) и вторичных причин. При этом хронические эрозии, дающие соответствующую клиническую картину, возникают как местный эквивалент синдрома генерализованных циркуляторно-гипоксических расстройств, измененной иммунной реактивности и обмена веществ организма на фоне заболеваний сердечно-сосудистой системы и печени, которые ассоциированы с полными эрозиями с частотой до 75%.

При наличии эрозивно-язвенного поражения в желудке или в ДПК дифференциально-диагностические мероприятия значительно сужаются. Их проводят в основном для исключения опухолевой природы изъязвлений в желудке и ДПК, симптоматических язв гастродуоденальной зоны, в первую очередь язв при приеме НПВП, СЗЭ, гиперпаратиреозе, стрессовых язвах, язвах при черепно-мозговой травме, инфаркте миокарда, циррозе печени (см. гл. 9.1), обширных ожогах, полостных операциях, а также для определения собственно форм ЯБ — ассоциации с *H. pylori* или ее отсутствия (см. 7.2.6).

Проводя дифференциальный диагноз ЯБ, необходимо принимать во внимание, что симптоматические язвы, как правило, множественные, возникают остро, без соответствующего язвенного анамнеза, нередко протекают с малосимптомной клинической картиной, стерто, нетипично (отсутствует сезонность обострений), манифестируя осложнениями (прободение, кровотечение).

Наличие язвенного дефекта в желудке всегда требует тщательного морфологического (гистологического и цитологического) исследования (повторная множественная биопсия) для исключения малигнизации язвы (язва-рак) или изъязвления инфильтративно-язвенной формы РЖ (рак-язва). Следует

отметить, что малигнизация первично доброкачественной язвы желудка возникает довольно редко, около 3% случаев, и, как правило, при длительном язвенном анамнезе (Белоусов А.С. и др., 2002). О малигнизации язвы следует думать при изменении характера течения заболевания, отсутствии реакции на терапию. Однако надо помнить, что и малигнизированная язва под действием противоязвенной терапии может временно зарубцеваться. Следует сказать, что диагностика и дифференциальный диагноз первично-язвенной и инфильтративно-язвенной форм РЖ представляются довольно сложными.

К эндоскопическим признакам язвы опухолевой природы обычно относят язвенные дефекты неправильной формы с бугристыми ригидными, кровоточащими при контакте с эндоскопом краями и дном, расположенные на инфильтрированном основании. Стенка желудка в области такой язвы часто деформирована. Основным исследованием в постановке диагноза раковой язвы желудка является морфологическое исследование повторных биоптатов из разных участков язвы. Однако следует помнить, что материал для биопсии при эндоскопическом исследовании берется из поверхностных слоев слизистой оболочки, а глубоко расположенный злокачественный процесс может остаться нераспознанным. В этом случае может быть применен метод трансабдоминального ультразвукового исследования желудка (Лемешко З.А., 2005).

Язвенную болезнь необходимо дифференцировать не только с заболеваниями желудка, но и с поражениями других органов и систем. Зачастую диагностический поиск сложен и напрямую зависит от основного симптомокомплекса, выделяемого пациентом и врачом. О.Н. Минушкин и соавт. (1995) предложили в диагностике ЯБ использовать диагностические программы, соответствующие следующим вариантам симптомокомплексов.

- Правоподреберные боли — хронический холецистит (каменный и бескаменный), хронический гепатит или ЦП, хронический колит с поражением правых отделов толстой кишки, хронический панкреатит с поражением головки поджелудочной железы, ЯБЖ с локализацией язвы в пилорическом канале или в верхних отделах желудка, ЯБДПК с локализацией язвы в нисходящем отделе или бульбодуоденальном переходе. Диагностическая программа: УЗИ, биохимическое исследование, ЭГДС, колоноскопия.
- Загрудинные боли — ишемическая болезнь сердца, эзофагит, патология плевры и бронхов, перикардит, патология диафрагмы, ЯБЖ с высоко расположенной язвой. Диагностическая программа: электрокардиография, ЭхоКГ, ЭГДС, рентгенологическое исследование легких и пищевода.
- Боли в спине — хронический панкреатит с поражением тела и хвоста поджелудочной железы, патология забрюшинно расположенных органов — почек, аорты (аневризма, расслаивающаяся гематома), онкологическая патология (лимфогранулематоз, лимфома, опухолевые ретикулезы, саркома), ЯБ с локализацией язвы на задней стенке желудка или ЯБДПК с локализацией язвы на задней стенке луковицы ДПК. Диагностическая программа: ЭГДС, УЗИ, КТ.
- Боли вокруг пупка — хронический еунит, хронический колит, неспецифический язвенный колит, БК, ЯБЖ с локализацией язвы в пилороантральном отделе или внелуковичная язва ДПК. Диагностическая програм-

ма: ЭГДС, колоноскопия, рентгенологическое исследование кишечника (изучение пассажа бария).

- Кишечная диспепсия в сочетании с болями или без них — хронический колит, хронический холецистит с синдромом раздраженной толстой кишки, хронический панкреатит, ЯБЖ с высоко расположенной язвой или язва луковицы ДПК. Диагностическая программа: ЭГДС, УЗИ, колоноскопия.

10.9. ОСЛОЖНЕНИЯ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ

Около 30% случаев ЯБ, протекая латентно, манифестируют осложнениями. К осложнениям ЯБ относятся профузное гастродуоденальное язвенное кровотечение (до 20% случаев), пенетрация язвы в соседние органы (до 15%), перфорация язвы (около 6% случаев), пилородуоденальный рубцово-язвенный стеноз (6–15% случаев) (компенсированный; субкомпенсированный; декомпенсированный), малигнизация язвы (около 3%). Чаше встречается первично-язвенная форма РЖ.

Желудочно-кишечное кровотечение до настоящего времени остается одним из грозных осложнений многих заболеваний пищеварительного тракта, нередко являющимся причиной летального исхода.

Наиболее часто геморрагический синдром осложняет заболевания верхнего этажа ЖКТ (выше связки Трейтца). Так, в США ежегодное количество госпитализаций по поводу кровотечения из указанного отдела ЖКТ составляет от 36 до 102 пациентов на 100 000 населения. Среди причин кровотечений из верхних отделов ЖКТ на первом месте стоят эрозивно-язвенные поражения желудка и ДПК, причем деструктивные процессы в ДПК в 2 раза чаще приводят к геморрагическим осложнениям. Массивные и нередко рецидивирующие кровотечения встречаются в основном при постбульбарных язвах. Часто осложняются геморрагическими проявлениями гастро- и дуоденопатии на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов. В целом смертность от кровотечений в верхних отделах ЖКТ колеблется на уровне 7% в США, 14% в Великобритании, 12,8–13,5% в России (Москва), а частота летальных исходов при кровотечениях из нижних отделов ЖКТ составляет 3,6%.

К факторам риска на предмет возможности развития желудочно-кишечного кровотечения следует отнести: наличие кровотечений в анамнезе; прием НПВП (особенно бесконтрольный); стрессовые язвы; возраст пациентов старше 60 лет; мужской пол; постбульбарные, особенно гигантские, язвы; большие язвенные дефекты прочей локализации; обсемененность слизистой оболочки *H. pylori*, безболевого течения заболевания; высокую гиперхлоргидрию; сопутствующую печеночную, почечную или сердечную недостаточность, острый коронарный синдром; эндокринные, системные заболевания; опухолевую патологию; злоупотребление алкоголем; курение.

При остром кровотечении степень кровопотери может быть различной. В случае массивной кровопотери падает объем циркулирующей крови, возникает его несоответствие сосудистому руслу, снижение АД, учащение пульса,

уменьшение минутного объема кровообращения, что вызывает рост общего периферического сосудистого сопротивления за счет компенсационного, генерализованного спазма сосудов. Данный компенсаторный механизм кратковременен, и при продолжающейся кровопотере в организме могут наступить необратимые гипоксические явления. В первую очередь страдает функция печени, в которой могут возникать очаги некроза.

По течению в развитии любого кровотечения различают два периода: латентный, с момента поступления крови в пищеварительный тракт и генерализованный, проявляющийся такими явными признаками кровопотери, как шум в ушах, головокружение, слабость, холодный пот, сердцебиение, падение АД, обморок. Продолжительность первого периода зависит от темпов и объема кровотечения и занимает от нескольких минут до суток.

Основные причины кровотечения из верхних отделов ЖКТ представлены в табл. 10.2.

Таблица 10.2. Причины кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта

Причина кровотечения (диагноз)	Процент
Дуоденальная язва	22,3
Эрозивный дуоденит	5,0
Эзофагит	5,3
Гастрит, в том числе геморрагический и эрозивный	20,4
Желудочная язва	21,3
Варикозное расширение вен (пищевода и желудка) при портальной гипертензии	10,3
Синдром Мэллори–Вейса	5,2
Злокачественные опухоли пищевода и желудка	2,9
Редкие причины, в том числе: мальформация сосудов (телеангиэктазии и пр.); меккелев дивертикул (чаще в возрасте до 25 лет); опухоли ДПК и поджелудочной железы БК; нарушение коагуляционного гемостаза (синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания), в том числе лекарственного генеза; язва полости рта; эзофагеальная язва	
Всего	18,6

Немаловажное значение в этиологии желудочно-кишечного кровотечения, его рецидивов, у больных с ЯБ имеет инфицирование больных *H. pylori*, особенно в случаях неполноценной эрадикации *H. pylori*, а также кислотно-пептический фактор.

Явный период кровотечения из верхних отделов ЖКТ, как правило, начинается с рвоты кровью (ярко-красная кровь, темные сгустки или рвота «кофейной гущей»), появления мелены (черный, дегтеобразный, мажущийся стул со специфическим, зловонным запахом), однако следует сказать, что при массивном кровотечении из верхних отделов ЖКТ в кале также может появиться и обильная алая кровь.

Одновременно отмечают беспокойство больного или заторможенность, бледность, снижение АД, тахикардия, а в ряде случаев у пациентов с серьезной кровопотерей может регистрироваться и брадикардия, связанная с вагус-

ным влиянием. У пациентов с тяжелой патологией печени могут возникнуть или усилиться признаки печеночной энцефалопатии. Критическая гемодинамическая ситуация возникает при потере крови на уровне 40% полного объема циркулирующей крови. В данный период наличие кровотечения как синдрома не представляет сомнений, однако значительно труднее бывает определить его конкретный источник.

Диагностика кровотечений из верхних отделов ЖКТ строится на тщательном анализе жалоб, данных осмотра больного (внезапная, немотивированная слабость, бледность кожных покровов и слизистых оболочек, в том числе полости рта) и анамнеза заболевания (наличие ЯБ, постоянный прием НПВП, хронические заболевания печени и т.д.). Особое внимание следует уделять пациентам с эпизодами кровотечения в анамнезе. При малейшем подозрении на кровотечение необходимо установить постоянное наблюдение за больным (динамический контроль уровня гемоглобина, эритроцитов, гематокрита, тромбоцитов, протромбина, фибриногена, показателей свертывания крови), провести определение группы крови и резус-фактора.

Основным методом диагностики кровотечений из верхнего отдела ЖКТ является эндоскопическая визуализация места кровотечения при эзофагогастродуоденоскопии. Другие способы (назогастральный зонд, уровень остаточного азота крови) являются вспомогательными. Как правило, язвенные кровотечения, особенно желудочной локализации, не представляют сложностей в эндоскопической диагностике. Иначе обстоит дело с гастропатиями как источниками геморрагических осложнений. Гастропатии часто бывают индуцированы приемом НПВП, алкоголя, заболеваниями печени (цирроз), а также результатом стрессовых воздействий.

Эндоскопически принято систематизировать признаки кровотечения по J. Forrest.

- Тип I — активное кровотечение:
 - Ia — пульсирующей струей;
 - Ib — потоком;
- тип II — признаки недавнего кровотечения:
 - IIa — видимый (некровоточащий сосуд);
 - IIb — фиксированный тромб-сгусток;
 - IIc — плоское черное пятно (черное дно язвы);
- тип III — язва с чистым (белым) дном.

Как осложнение острого кровотечения у больного может развиваться острая постгеморрагическая анемия.

Пенетрация язвы в окружающие ткани (в поджелудочную железу, малый сальник, печень, гепатодуоденальную связку, в толстую кишку и ее брыжейку) в 35% случаев сочетается с другими осложнениями, чаще всего желудочно-кишечным кровотечением. При пенетрирующей язве болевой синдром становится более выраженным, боли нередко приобретают постоянный характер, теряется четкая связь с приемом пищи. Диагностируется пенетрация с помощью рентгенологического и эндоскопического исследования.

Перфорация язвы. При перфорации язвенного дефекта, кроме описанного выше характерного положения больного и болевого синдрома, отмечаются

общие явления (падение АД), а также симптомы раздражения брюшины, при отсутствии квалифицированной помощи — явления перитонита.

Прогрессирующий рубцово-язвенный стеноз привратника сопровождается симптомами задержки эвакуации содержимого желудка в ДПК (рвота пищей, принятой накануне, чувство переполнения желудка, отрыжка тухлым, прогорклым, шум плеска, выявляемый пальпаторно) и общими симптомами трофологической недостаточности (кахексия).

Злокачественный опухолевый процесс в желудке, как и в других отделах ЖКТ, приобретает клинические проявления в далеко зашедших случаях, что значительно усугубляет прогноз заболевания и делает важным своевременность диагностики онкологической патологии, применение скрининговых исследований, в первую очередь эндоскопического исследования, в любых подозрительных на онкологию случаях.

Тревожными симптомами, указывающими на малигнизацию язвы, являются: изменение характера болевого синдрома с периодического на постоянный, анемия, повышение СОЭ, потеря массы тела, аппетита. Иногда в клинической картине РЖ выступают на первый план симптомы осложнений (чаще стеноз выходного отдела желудка, реже — профузное кровотечение, перфорация).

Выделяют местные и общие клинические симптомы РЖ, так называемые малые и большие признаки наличия опухолевого процесса.

«Синдром малых признаков» по А. И. Савицкому:

- часто, без видимых причин появляющаяся слабость у пожилого человека, снижение трудоспособности;
- уменьшение или полная потеря аппетита, отвращение к еде или к некоторым ее видам (мясу, рыбе);
- симптомы «желудочного дискомфорта» — чувство переполнения, неадекватное принятому количеству пищи, раннее насыщение, тяжесть после приема пищи, чувство давления, распирания в подложечной области, отрыжка тухлым, прогорклым, срыгивание принятой пищей, иногда рвота плохо переваренной пищей;
- избыточное слюнотечение;
- тупые боли раннего характера в эпигастрии;
- боли сразу после приема пищи, дисфагия — характерны для опухолевого процесса в области кардии с переходом на пищевод;
- потеря массы тела без видимых причин;
- стойкая анемия скрытого характера, выявляемая по поводу выраженной бледности больных;
- нарушение настроения больных, депрессия, нарушение сна, апатия, отчужденность.

Наибольшее внимание следует уделять именно раннему выявлению перечисленных малых признаков, так как от этого зависит возможность адекватного лечения больного.

Дефект наполнения, обрыв и деструкция складок, отсутствие перистальтики на значительном протяжении, ригидность стенок желудка являются типичными признаками рентгенологической картины малигнизированной язвы желудка (язвы-рака).

Эндоскопическое исследование желудка с прицельной биопсией является в настоящее время самым точным методом диагностики озлокачествления язвы желудка. Метод позволяет определить не только размеры и локализацию, но и ее морфологическую характеристику. Некоторые трудности в диагностике представляют опухоли с подслизистым ростом. В этом случае диагностику проводят с помощью лапаротомии. Диагностике опухолевого процесса помогает и проведение хромогастроскопии с метиленовым синим, окрашивающим опухолевые ткани более интенсивно, чем здоровые участки СОЖ.

Для взятия биопсии при подозрении на опухолевый процесс необходима множественная биопсия (не менее восьми точек), повышающая вероятность обнаружения атипичных опухолевых клеток. Это объясняется тем, что в местах некроза клеток с атипичными признаками можно и не обнаружить.

Косвенно может указывать на наличие дефектов слизистой оболочки ЖКТ — распадающейся и кровоточащей опухоли желудка, анализ кала на скрытую кровь (реакция Грегерсена).

В настоящее время наиболее специфичным опухолевым маркером для РЖ считается СА 72-4. Нормальным его уровнем считается значение менее 6 МЕ/мл. Кроме указанного маркера, повышенный уровень при РЖ может давать маркер TAG 72 (норма между 2,5 и 4 ед/мл) и СА 19-9 (верхний предел нормы — 37 ед/мл. Диагностическое значение имеет более чем трехкратное повышение).

10.10. ЛЕЧЕНИЕ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

10.10.1. Общие принципы лечения, режим и лечебное питание

Лечение ЯБ должно быть строго индивидуальным и дифференцированным — с учетом этиопатогенеза, стадии, тяжести течения и клинической картины патологического процесса, а также степени секреторных и двигательных нарушений, локализации и размеров язвенного поражения, имеющих осложнения и сопутствующих заболеваний. Цель и выбор методов лечения зависят от фазы заболевания. В соответствии с этим проводятся: терапия в период обострения (устранение боли и диспептических проявлений, рубцевание язвы в короткие сроки), реабилитация (ликвидация воспалительных проявлений в слизистой оболочке гастродуоденальной зоны), противорецидивная терапия. Методы лечения ЯБ можно подразделить на медикаментозные и немедикаментозные (режим, лечебное питание, физиотерапия и хирургические вмешательства). Основное направление терапии ЯБ в период обострения — этиопатогенетическое лечение: устранение кислотной агрессии желудочного сока, эрадикация *H. pylori*, нормализация пилородуоденальной проходимости, восстановление микроциркуляции в слизистой оболочке гастродуоденальной зоны, а также воздержание от курения и приема кофе, алкоголя, лекарственных препаратов, повреждающих слизистую желудка и ДПК.

Режим во время обострения ЯБ должен обеспечивать физический и психический покой, прием пищи, медикаментозных препаратов и проведение физиотерапевтических процедур в строго определенное время, поэтому на первых этапах показано стационарное лечение. Особенно это необходимо (абсолютные показания) пациентам с впервые выявленной язвой желудка и ДПК, часто рецидивирующим течением и осложненной формой болезни, наличием тяжелой сопутствующей патологии и выраженной симптоматики, не купирующейся на фоне проводимого лечения первые три дня. В первую неделю показано больше времени находиться в положении лежа на спине — для улучшения периферического кровообращения и микроциркуляции в зоне язвы. Критериями к выписке из стационара служат купирование болевого и диспептического симптомов, уменьшение воспалительного процесса СОЖ и ДПК и заживление язв и эрозий.

При этом следует обратить внимание на то, что обследование и лечение больных с ЯБДПК при отсутствии осложнений следует проводить в амбулаторно-поликлинических условиях. В настоящее время становится очевидным, что в целом ряде случаев стационарное лечение больных с ЯБДПК не имеет никаких преимуществ по сравнению с амбулаторным, достоверных различий в сроках заживления язвенного дефекта гастродуоденальной зоны при амбулаторном и стационарном лечении нет, а показаниями к госпитализации, по мнению О. Н. Минушкина (1995), являются:

- впервые выявленная ЯБ (исключение симптоматических язв, проведение дифференциального диагноза с опухолевым процессом при желудочной локализации язвы, определение характера течения при ЯБДПК. типа секреции);
- желудочная локализация ЯБ [лечение язвы желудка, по мнению ряда клиницистов (Куртяну Б.Н., Шептулин А.А., 1990), более эффективно в стационарных условиях];
- постбульбарная локализация язвы;
- частые рецидивы, а также осложненное течение болезни;
- большие (более 2 см) и/или глубокие язвы;
- стойкий и выраженный болевой синдром продолжительностью более 7 дней;
- длительно (более 4 нед) не рубцующаяся язва (необходимость дообследования, индивидуального подбора медикаментозных и немедикаментозных средств лечения);
- ослабленные больные или ЯБ на фоне тяжелых сопутствующих заболеваний.

В том случае если больного с ЯБДПК госпитализируют, то сроки госпитализации могут быть ограничены 7–10 днями с последующим амбулаторным долечиванием на срок рубцевания язвенного дефекта (как правило, в пределах 21–25 дней от начала лечения). При желудочной локализации язвы средний срок госпитализации составляет 30 дней.

В настоящее время уже накоплен достаточный опыт амбулаторного лечения больных с ЯБ в поликлинических условиях. Существенной разницы в результатах эффективности рубцевания и проценте эрадикации *H. pylori* у больных, пролеченных в поликлинических условиях и в стационаре, нет.

Лечебное питание. Рацион больных с ЯБ должен содержать достаточное количество белка (110–125 г/сут), который обладает свойствами уменьшать возбудимость железистых клеток, продукцию СК и пепсина, нейтрализовать соляную кислоту, связывая ее. Кроме того, белок является пластическим материалом для полноценного процесса регенерации слизистой оболочки гастродуоденальной зоны. В данном случае можно рекомендовать добавлять в рацион больных соевую муку по 5 г 3 раза в день за 30 мин до еды в течение 4–6 нед (Мансуров, 1988). В настоящее время рекомендуется придерживаться диеты № 1, а столы № 1а и № 1б (см. приложение) назначать только при осложненных язвах и тяжелом клиническом течении ЯБ. Непротертая пища стимулирует желудочно-кишечную перистальтику и препятствует развитию запоров. При выборе продуктов питания следует учитывать индивидуальную переносимость их пациентами. Необходимо исключить острые блюда, маринованные и копченые продукты, кофе, алкоголь и газированные напитки. В период ремиссии особых ограничений в диете нет, однако следует рекомендовать придерживаться режима питания, направленного на регулирование дуоденальной проходимости и нейтрализацию СК. Однако исследования последних лет, посвященные изучению специального питания больных с ЯБ, не выявили достоверной значимости строгой диеты в процессах рубцевания язвенного дефекта.

Фармакотерапия ЯБДПК также должна основываться на принципах индивидуального подхода с учетом этиопатогенеза, патоморфологии, клинической картине и функциональных нарушений каждого пациента.

10.10.2. Медикаментозная терапия

Для лечения ЯБ используются лекарственные препараты следующих групп.

- Средства, уничтожающие *H. pylori* (ЭТ при ассоциированной с пилорическим хеликобактером ЯБ).
- Средства, влияющие на уровень интрагастрального рН:
 - антациды;
 - антисекреторные средства.
- Средства, защищающие и повышающие резистентность СОЖ и ДПК (итопротекторы).
- Средства, нормализующие моторно-эвакуаторную функцию желудка и ДПК.

10.10.2.1. Эрадикационная терапия

(см. гл. 8).

10.10.2.2. Средства, влияющие на уровень интрагастрального рН

Антациды. Антацидные препараты непосредственно не влияют на функционирование париетальной клетки, уменьшая агрессивность желудочного содержимого за счет химической нейтрализации СК и связывания пепсина, уже выделившегося в полость желудка. Интегральный механизм действия современных антацидных средств складывается из:

- нейтрализации свободной СК в желудке;
- предотвращения обратной диффузии ионов водорода в слизистую оболочку желудка;
- адсорбции пепсина и желчных кислот;
- цитопротекции;
- снижения внутриполостного давления в желудке и ДПК;
- спазмолитического действия;
- противодействия дуоденогастральному рефлюксу;
- нормализации гастродуоденальной эвакуации.

Механизм действия ошлачивающих средств соответственно определяет и требования, предъявляемые к современным антацидным препаратам¹:

- быстрое купирование болевого и диспептического синдромов и значительная продолжительность действия;
- хорошая способность к связыванию HCl и поддержание pH на уровне 3,0–3,5;
- высокая адсорбирующая способность для пепсина, желчных кислот, лизолецитина и различных токсинов;
- содержание гидроксидов алюминия и магния в сбалансированном соотношении;
- отсутствие феномена обратного пика секреции HCl, как, например у антацидов, содержащих карбонаты кальция или натрия;
- незначительное влияние на минеральный обмен, моторную активность ЖКТ и pH мочи;
- минимально возможная энтеральная абсорбция ионов алюминия и магния;
- отсутствие или минимальный эффект метеоризма²;
- наличие цитопротективного действия;
- стимуляция регенерации слизистой оболочки;
- лекарственная форма в виде суспензии или геля, приятный вкус.

Все антацидные средства подразделяются на две группы: *всасывающиеся* и *невсасывающиеся* антациды.

К *всасывающимся антацидам*, легко растворимым в желудочном соке, относятся: натрия гидрокарбонат (сода), магния оксид (жженая магнезия), магния карбонат, кальция карбонат (мел осажденный). Отличительными их свойствами являются очень быстрый обезболивающий эффект, купирование изжоги за счет большой кислотосвязывающей способности. Вместе с тем указанные ошлачивающие средства имеют короткое действие (от 5 до 30 мин), а при их применении возможно развитие феномена «кислотного рикошета», проявляющегося повышением продукции СК в желудке

¹ Указанные свойства, как правило, достигаются включением в антацидное средство дополнительных компонентов, улучшающих клиническую эффективность препарата, так называемые трех- или многокомпонентные антациды II поколения (маалокс, релцер, алмагель Нео).

² Может достигаться включением в состав дополнительных компонентов (симетикон), являющихся эффективными средствами против повышенного газообразования (релцер, алмагель Нео).



Маалокс®

Сила двух компонентов.



Маалокс®

обладает адсорбирующим и обволакивающим действиями, благодаря которым уменьшается воздействие повреждающих факторов на слизистую оболочку¹.

Маалокс®

состоит из 2 активных сбалансированных компонентов — гидроксида магния и гидроксида алюминия. Один отвечает за быстроту кислотонейтрализующего действия, а второй — за продолжительность эффекта^{2,3}.

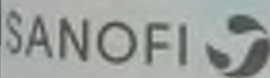
Маалокс®

не только борется с явлениями диспепсии, такими как дискомфорт или боли в эпигастрии, изжога, но и помогает предотвратить дальнейшее развитие гастрита и язвы*.



КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ Фармакотерапевтическая группа: антацидное средство. Код АТХ: А02АХ. Лек. форма: таблетки жевательные. Рег. номер: П №014986/01. Состав: магния гидроксид — 400 мг, алюминия гидроксид — 400 мг. Способ применения и дозы: по 1–2 таблетки 3–4 раза в сутки через 1–2 часа после еды и на ночь. Лек. форма: суспензия для приема внутрь (саше 15 мл). Рег. номер: П №016126/01. Состав: магния гидроксид — 600 мг, алюминия гидроксид — 525 мг. Способ применения и дозы: по одному пакету через 1–2 часа после еды и на ночь. Лек. форма: суспензия для приема внутрь. Рег. номер: П №014986/02. Состав: магния гидроксид (в виде гидроксида) — 400 мг, алюминия гидроксид (в виде геля) — 350 г. Способ применения и дозы: по 15 мл (1 столовая ложка) 3–4 раза в сутки через 1–2 часа после еды и на ночь. Показания к применению: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения, острый гастродуоденит, хронический гастродуоденит с нормальной или повышенной секреторной функцией в фазе обострения, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, рефлюкс-эзофагит, диспептические явления, такие как дискомфорт или боли в эпигастрии, изжога, кислая отрыжка после погрешностей в диете, избыточного употребления этанола, кофе, никотина и т. п., диспептические явления, также как дискомфорт или боли в эпигастрии, изжога, кислая отрыжка (и их профилактика), возникающие в результате применения некоторых лекарственных средств. Лек. форма: суспензия для приема внутрь (мини-пакет). Рег. номер: ЛСР-009034/10-310810. Состав: магния гидроксид — 400 мг, алюминия гидроксид — 460 мг. Способ применения и дозы: содержимое 1–2 мини-пакетов через 1–1,5 ч после еды или при возникновении изжоги. Показания к применению: изжога, отрыжка кислым содержимым. Противопоказания: тяжелая почечная недостаточность, повышенная чувствительность к компонентам препарата, гипофосфатемия, непереносимость фруктозы, синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы, недостаточность сахаразы-изомальтазы, детский и подростковый возраст до 15 лет. Побочное действие: иногда диарея, запор, тошнота, рвота, изменение вкусовых ощущений.

Для более подробной информации ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата



ЗАО «Санofi Россия», 125009, Москва, ул. Тверская, д. 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11. www.sanofi-aventis.ru

¹ Уменьшает воздействие повреждающих факторов на слизистую оболочку.
² Инструкция по медицинскому применению препарата Маалокс®. Маев И. В., Самсонов А. А., Андреев Д. Н. Роль и место антацидов в современных алгоритмах терапии кислотозависимых заболеваний // Гастроэнтерология / Гепатология. Фарматека, 2013. №2 (255): с. 65–72. Маев И. В., Самсонов А. А. Применение современных антацидных средств в терапии кислотозависимых заболеваний желудочно-кишечного тракта // Справочник поликлинического врача. Consilium Medicum, 2005, т. 3, № 5: <http://www.consilium-medicum.com/article/9855> — 14.08.2013.
³ Рег. номер: П №016126/01, П №014986/02, П №014986/01; ЛСР-009034/10. Торговое название: Маалокс®. RU MAA 14.05.51. Не является профилактическим средством.

после окончания действия препарата. Данный эффект особенно характерен для антацидов, содержащих ионы кальция и натрия. Помимо перечисленных отрицательных свойств всасывающихся антацидов, их длительное, систематическое применение может вызвать алкалоз или молочнокислый синдром. Сфера применения всасывающихся антацидов в настоящее время ограничивается рамками симптоматических средств. Это главным образом разовые приемы препаратов с целью купирования эпизодически возникающего дискомфорта в эпигастрии, изжоги, вызванной погрешностями в питании, злоупотреблением алкоголем.

Невсасывающиеся антациды представлены как монокомпонентными препаратами: алюминия фосфат (фосфалюгель[®]), так и комбинированными лекарственными средствами: алюминиево-магниевые антациды [алюминия оксид + магния оксид (алмагель[®]), алгедрат + магния гидроксид (маалокс[®])], алюминиево-магниевые с добавлением симетикона [алгедрат + магния гидроксид + симетикон (алмагель нео[®])], алюминиево-магниевые с добавлением симетикона и порошка корней солодки голой (релцер[®]).

Эффективность невсасывающихся антацидов в первую очередь основывается на их способности нейтрализовывать соляную кислоту. Параметры, характеризующие кислотонейтрализующую активность препаратов, — объем нейтрализации, скорость реакции, уровень внутригастральной рН и время его действия. Одним из важных свойств невсасывающихся антацидов является их буферная емкость, позволяющая осуществлять нейтрализацию СК в желудке до уровня рН 3,0–3,5. Данный уровень кислотности не нарушает процессов пищеварения, обеззараживания пищи и сохраняет стимулирующее влияние на отделение бикарбонатов поджелудочной железой.

Высокой кислотонейтрализующей способностью и быстрым эффектом обладают антациды, содержащие гидроксид магния $Mg(OH)_2$. Гидроксид магния, кроме того, обладает и антипептической активностью, угнетая высвобождение пепсина (Шульпекова Ю.О., Ивашкин В.Т., 2004). В целом невсасывающиеся антациды, особенно содержащие в своем составе алюминий и магний, обладают продолжительным (до 3 ч) действием и способностью эффективно адсорбировать не только соляную кислоту, образуя с ней буферные соединения, но и пепсин, желчные кислоты, лизолецитин и цитотоксины (в том числе и Vac A-цитотоксин, вырабатываемый Vac A⁺-штаммами *H. pylori*, повреждающий клетки эпителия при хеликобактер-ассоциированной с ЯБ) (Tarnawski A. et al., 1999).

Известно, что в повреждающем действии на слизистую оболочку желудка и пищевода СК и компоненты желчи конкурируют за право считаться более агрессивным агентом. Следует отметить, что комбинированные невсасывающиеся антацидные средства, содержащие алюминий и магний, обладают очень высокой, на уровне 59–96%, адсорбирующей способностью по отношению к желчным кислотам и лизолецитину, что очень важно у больных с ЯБ, ассоциированной с ДГР (Минушкин О.Н. и др., 1998). Причем если гидроксид алюминия преимущественно сорбирует пепсин и компоненты желчи, то гидроксид магния препятствует их высвобождению. В этой связи при необходимости интенсивного не только антацидного, но и выраженного сорб-

ционного действия препарата (дуоденогастральный рефлюкс) препаратами выбора являются антациды, содержащие в своем составе сбалансированное соотношение алюминия гидроксида и гидроксида магния [алгедрат + магния гидроксид (маалокс^а), релцер^а, алюминия оксид + магния оксид (алмагель^а) и др.].

Кроме того, преобладание в указанном препарате гидроксида алюминия обеспечивает более выраженное цитопротективное действие за счет того, что данный компонент усиливает синтез простагландинов (PGE₂) и способствует формированию защитной пленки на месте дефектов слизистой оболочки. При этом гидроксид магния, помимо обеспечения раннего антацидного эффекта, потенцирует цитопротективные свойства гидроксида алюминия, повышая резистентность слизистой и усиливая слизиобразование (Конорев М. Р., 2003). Стимуляция синтеза простагландинов приводит к улучшению качества желудочной слизи, нормализации кровотока, что значительно повышает регенераторный потенциал и в целом барьерные свойства слизистой желудка. Способствуют усилению защитных свойств СОЖ и некоторые дополнительные компоненты, входящие в состав антацидных средств (например, порошок корней солодки голой в препарате релцер^а). Усиление барьерной функции слизистой за счет указанного компонента связывают с известным стимулирующим действием солодки на регенерацию желудочного эпителия, в том числе и слизиобразующего, а также с увеличением количества и качества слизи. Увеличивает регенераторный потенциал клеток, участвующих в реституции дефектов слизистой оболочки (язвы, эрозии), и феномен фиксации сорбирующими компонентами антацида факторов роста (Минушкин О. Н., Елизаветина Г. А., 2003).

Помимо перечисленных свойств, соединения алюминия умеренно снижают перистальтическую активность и повышают тонус нижнего пищеводного сфинктера, препятствуя возникновению гастроэзофагеального рефлюкса.

Немаловажное значение имеет и форма невсасывающегося антацида. Так, именно жидкая форма препарата в виде суспензии [алгедрат + магния гидроксид (маалокс^а), релцер^а, алюминия оксид + магния оксид (алмагель^а)], в отличие от таблетированных средств, обеспечивает более быстрый и хороший контакт со слизистой оболочкой, более равномерное распределение препарата по поверхности слизистой оболочки и нейтрализацию СК на большей площади пораженного органа.

Немаловажной характеристикой невсасывающихся ошелачивающих препаратов является и практически полное отсутствие системных эффектов при применении адекватных терапевтических доз, а среди требований — минимальное развитие возможных неблагоприятных побочных эффектов (влияние на желудочно-кишечную моторику и электролитный обмен).

Большим плюсом для практического применения, значительно увеличивающим комплаентность и соответственно эффективность терапии, являются многокомпонентные антацидные средства.

Алгедрат + магния гидроксид (маалокс^а) — невсасывающийся антацид, представляющий собой сбалансированную комбинацию гидроксида магния и гидроксида алюминия, сочетающий в себе высокую кислотонейтрализую-

шую активность (40,5 мэкв/15 мл суспензии или 18,5 мэкв/таблетка), адсорбирующие, обволакивающие и прочие протективные свойства. Гидроксид магния повышает резистентность СОЖ и усиливает слизиобразование, а гидроксид алюминия создает защитную пленку и усиливает синтез простагландинов. Комбинация алюминия и магния в препарате алгедрат + магния гидроксид (маалокс[▲]) обеспечивает дополнение гаммы положительных свойств каждого антацидного компонента в отдельности и нивелирование указанных выше отрицательных сторон гидроокиси алюминия и гидроокиси магния.

Алгедрат + магния гидроксид (маалокс[▲]) отличает быстрый и продолжительный клинический эффект. Данные свойства препарата позволяют в максимально короткие сроки купировать болевой и диспептический синдромы, а при систематическом применении предотвратить их рецидив.

Препарат алгедрат + магния гидроксид (маалокс[▲]) в настоящее время выпускается в четырех лекарственных формах:

- таблетки № 20 (по 400 мг гидроксида алюминия и магния в соотношении 1,0);
- суспензия во флаконах по 250 мл (в 15 мл суспензии 525 мг гидроксида алюминия и 600 мг гидроксида магния в соотношении 0,9);
- суспензия в пакетиках по 15 мл (525 мг гидроксида алюминия и 600 мг гидроксида магния в соотношении 0,9);
- суспензия в мини-пакетах по 4,3 мл (460,0 мг гидроксида алюминия и 400,0 мг гидроксида магния в одном мини-пакете).

Используя данные лекарственные формы препарата алгедрат + магния гидроксид (маалокс[▲]), применяя разную частоту приема и варьируя разовыми дозами антацида, можно достичь необходимой для конкретного больного кислотонейтрализующей способности лекарственного средства в течение суток.

Релцер[▲] — новый невсасывающийся антацид, представляющий собой суспензию для приема внутрь, содержащую в 5 мл сбалансированную комбинацию гидроокисей алюминия (6 г) и магния (80 мг), обладающий высокой кислотонейтрализующей способностью, выраженными адсорбирующими, обволакивающими и цитопротективными свойствами. Наличие магния и порошка корня солодки голой в препарате препятствует развитию запора. Нелишним будет отметить и приятные органолептические свойства препарата за счет включения в его состав вспомогательных веществ, в том числе масла мяты перечной, гуаровой смолы, сорбитола и др.

Особое отличие антацида релцер[▲] от большинства многокомпонентных антацидных препаратов, выпускаемых в виде суспензий, в том, что в его состав, кроме указанных выше антацидных компонентов, включено достаточное количество симетикона в количестве 100 мг на 5 мл суспензии [для сравнения: алгедрат + магния гидроксид + симетикон (алмагель нео[▲]) содержит 36 мг симетикона]. Симетикон представляет собой инертное поверхностно-активное соединение, способствующее эффективному рассасыванию кишечных газов. Кроме того, присутствуя в составе суспензии, симетикон значительно увеличивает обволакивающий эффект последней. Следует отметить, что наличие в составе препарата релцер[▲] симетикона значительно расширяет область его применения, в частности для пациентов с явлениями тяжести в эпигастрии после приема пищи (Holtmann G. et al., 2002) и метеоризма

различного генеза (нарушение полостного пищеварения, синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке, которые часто сопутствуют ЯБ) (Конорев М.Р., 2003). Потенцирует клинический (обезболивающий) эффект симетикона ветрогонное, противовоспалительное и спазмолитическое действие глицирризина и флавоноидов (ликвиритин, ликвиритозид, изоликвиритин и др.) солодки голой, входящей в состав препарата в виде порошка ее корней в количестве 400 мг на 5 мл суспензии.

В целом препарат релцер* отличает быстрое начало антацидного эффекта и достаточная длительность действия. Помимо высокой кислотонейтрализующей активности, препарат обладает выраженным цитопротективным эффектом, достигаемым за счет высоких сорбционных свойств гидроксида алюминия и поддержания стабильности слизистого барьера с помощью биологических компонентов корня солодки.

Таким образом, комбинированные свойства современных антацидов позволяют: эффективно купировать болевой абдоминальный и диспептический (изжога, отрыжка, тяжесть в эпигастрии, метеоризм) синдромы, уменьшить воспалительные явления и активизировать репаративные процессы при эрозивно-язвенном поражении верхних отделов пищеварительного тракта.

Невсасывающиеся антациды (суспензия или таблетки) рекомендуется принимать по 1–2 чайной ложке (таблетки) 3–4 раза в день (стандартная доза), т.е. через 1,5–2 ч после еды, когда наступает снижение защитного действия пищи, и непосредственно перед сном (для уменьшения агрессивного действия соляной кислоты на слизистую оболочку желудка в ночное время).

Для большей эффективности назначение антацидов должно осуществляться лечащим врачом, который подбирает соответствующий препарат, его дозы и режим приема, учитывая конкретную патологию, показания и противопоказания к назначению данного средства, особенности кислотопродуцирующей и моторно-эвакуаторной функций желудка и кишечника, характер болевого синдрома, развитие возможных побочных эффектов и т.д.

Большое значение в подборе оптимального режима назначения антацидных препаратов имеет проведение больному с кислотозависимой патологией суточного мониторинга кислотной продукции по данным рН-метрии желудка, пищевода и ДПК.

Антациды нельзя принимать одновременно с большинством других препаратов, так как они обладают адсорбирующими свойствами и могут уменьшать всасывание, поэтому целесообразно назначать их через 1–2 ч после приема других лекарственных средств.

Разбирая конкретные алгоритмы назначения антацидных препаратов при ЯБ, следует указать, что данные средства могут применяться:

- при ЯБЖ и ДПК, независимо от формы, с целью купирования выраженного болевого синдрома в период скрининговой фазы, а также в первые сутки приема ИПП (омепразол) до наступления блокады кислотной продукции¹;
- при ЯБ, не ассоциированной с *H. pylori*, как в комбинации с ИПП (назначается при длительно незаживающих язвах для усиления цитопротек-

¹ Дозировка антацида стандартная.

- тивного эффекта), так и в виде монотерапии (показана при небольших размерах язвенного дефекта и коротком язвенном анамнезе), режим дозирования стандартный или по требованию;
- при ЯБ, ассоциированной с *H. pylori*, в случаях с трудно рубцующимися язвами (см. предыдущий пункт) или при сохранении диспепсических явлений, — *только в комбинации с ЭТ или после нее* в комбинации с ИПП¹;
 - при применении блокаторов H₂-рецепторов гистамина и их отмены, для купирования явления «рикошета»¹;
 - после проведения ЭТ для купирования возможного эпизодического болевого и диспепсического (изжога, метеоризм) синдромов (как в стандартной дозе, так и в режиме по требованию);
 - при проведении противорецидивной терапии в дозе 1 чайная ложка после завтрака и на ночь или в стандартной дозе;
 - при погрешностях в питании, вызвавших дискомфорт или боли в эпигастрии, диспептические явления (изжога, отрыжка, метеоризм)¹;
 - при острых гастритах и дуоденитах (гастродуоденит) любой этиологии, особенно сопровождающихся выраженным болевым и диспепсическим синдромами¹;
 - при хроническом гастрите (гастродуодените) с пониженной и нормальной секрецией обычно в режиме, рекомендованном для указанной выше противорецидивной терапии;
 - при гастро- и дуоденопатиях на фоне приема НПВП и ГКС, а также при язвенно-подобном варианте функциональной диспепсии (синдром эпигастральной боли по Римским критериям III) как дополнительное средство к антисекреторной терапии с помощью ИПП¹.

Антациды следует также применять у больных с ЯБ с сопутствующим хроническом панкреатитом, выраженным эрозивным гастродуоденитом. Как правило, это помогает более эффективно купировать болевой и диспептический синдромы, создавая необходимый функциональный покой ПЖ. Снижение рН среды ДПК и противовоспалительное действие на ее слизистую обеспечивает снижение рефлекторной стимуляции поджелудочной железы, снижение давления в протоках и уменьшение боли.

Кроме того, антацидные препараты являются препаратами выбора при наличии противопоказаний к приему других антисекреторных средств, побочных эффектах ИПП, блокаторов H₂-рецепторов гистамина, их непереносимости.

В настоящее время антациды получили широкое применение в комплексной терапии ЯБДПК, особенно при неотложных состояниях для временного купирования болевого синдрома и облегчения страданий пациента до начала действия основных патогенетических средств. Антациды при ЯБДПК также нормализуют гастродуоденальную моторику и помогают при дифференциальной диагностике у больных с «синдромом правого подреберья» при пептической язве ДПК или хроническом холецистите.

Антисекреторные препараты. В настоящее время блокаторы H₂-рецепторов гистамина в связи с большей эффективностью ингибиторов протонной

¹ — антациды назначаются в стандартной дозе.

помпы для лечения ЯБ практически не применяются. По данным института Кокрейна (2000), ИПП по суммарной эффективности превосходят блокаторы H_2 -рецепторов гистамина в 2 раза.

Ранее для предупреждения рецидивов (симптома «рикошета») предлагалось проводить пролонгированное лечение ЯБДПК с помощью половинной суточной дозы блокаторов H_2 -рецепторов гистамина на протяжении 1–3 и даже 5 лет. Однако такое лечение не избавляло в 25–40% случаев от рецидива и сопровождалось выраженной гипергастринемией.

Блокаторы гастриновых рецепторов. Одновременно с блокаторами H_2 -рецепторов гистамина было синтезировано лекарственное средство, блокирующее гастриновые рецепторы париетальных клеток — проглумид, являющийся дериватом глютаминовой кислоты. Данное средство, кроме антисекреторного эффекта, улучшает регионарный кровоток и повышает продукцию слизи в желудке, однако язвозаживляющий эффект, у проглумида выражен меньше, чем у блокаторов H_2 -рецепторов гистамина. В целом проглумид (милид) в настоящее время не нашел широкого применения из-за отсутствия достаточной эффективности. Назначается проглумид в дозе 0,2 или 0,4 г 4 раза в день, максимальная суточная доза составляет 1,2 г, продолжительность курса лечения — до 4 нед.

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) — последнее поколение антисекреторных средств, действуют непосредственно на протонную помпу париетальной клетки, ингибируя ее активность по перекачке водородных ионов в просвет желудочных желез. Препараты этой группы блокируют фермент H^+, K^+ -АТФазу, ковалентно связываясь с SH-группами β -субъединиц протонной помпы желудка и реализуя выраженный антисекреторный эффект, независимо от природы кислотостимулирующего фактора (Sachs G. et al., 1990; Fitton A., Wiseman L., 1996).

На сегодняшний день существует несколько поколений препаратов этой группы:

- омепразол (лосек[▲] в капсулах, лосек МАПС[▲], ультоп[▲], омез[▲] и др.);
- лансопразол (ланзап[▲], ланзоптол[▲]);
- пантопразол (контролок[▲]);
- рабепразол (париет[▲], зульбекс[▲]);
- эзомепразол (нексиум[▲], нео-зекст[▲], эманера[▲]);
- декслансопразол (дексилант[▲]).

По своей химической структуре ИПП относятся к классу замещенных пиридинметилсульфинил-бензимидазолов, чаще отличающихся друг от друга радикалами в пиридиновом и бензимидазольном кольцах. Механизм действия ИПП состоит из стадий абсорбции бензимидазола, его концентрации в секреторных канальцах париетальных клеток, активации под действием СК и связывания с SH-группами H^+, K^+ -АТФазы. ИПП являются слабыми основаниями, поэтому данные препараты способны накапливаться в организме только в участках с высокой кислотностью. В кислой среде секреторных канальцев бензимидазолы накапливаются и приобретают положительный заряд, трансформируясь в химически активную форму, которая легко проникает через мембраны клеточных структур париетальных клеток, особенно лизосом. Активация молекул ИПП, т.е. образование их активной катионной

формы, возможна лишь при значениях рН ниже 3,0 и заключается в превращении метилсульфинильной группы путем переноса протона азота пиридинового кольца к азоту бензимидазольного цикла в высокореактивный циклический сульфонамид. Дальнейший процесс заключается в образовании тетрациклического сульфонамида, когда ковалентное взаимодействие «свободного» атома азота пиридинового кольца с электрофильным атомом углерода бензимидазола приводит к формированию между пиридиновым и имидазольным кольцами еще одного цикла. Тетрациклический сульфонамид подавляет активность протонной помпы париетальной клетки, селективно связываясь с SH-группами цистеинового аминокислотного остатка β -субъединицы H^+,K^+ -АТФазы. Сульфонамид, являясь катионом, не проходит через клеточные мембраны, остается внутри канальцев и не оказывает побочных действий. Скорость активации и эффективность ингибиторов H^+,K^+ -АТФазы зависит от рН среды и значения константы ионизации или диссоциации pK_a , варьирующей в диапазоне 3,8–5,0 и индивидуальной для каждого препарата. Так, наиболее оптимальным по указанному показателю является рабепразол, имеющий наивысший уровень — pK_a 5,0, обеспечивающий раннюю трансформацию препарата в активную форму даже в слабокислой среде, ингибируя протонную помпу у большинства париетальных клеток, даже с низким уровнем их активации — так называемых молодых париетальных клеток, за счет нестабильности рабепразола в широком диапазоне рН (Пасечников В.Д., 2004). У омепразола и эзомепразола pK_a — 4,0, а самый низкий уровень pK_a — у пантопразола — 3,8 (Bardhan K., 2003). Оптимальным для всех видов ИПП является уровень рН от 1,0 до 2,0.

ИПП являются наиболее мощными блокаторами желудочной секреции. Они угнетают выработку СК до 100%, причем ввиду необратимости взаимодействия с ферментами (что характерно для омепразола) эффект сохраняется в течение нескольких дней. Антисекреторный эффект ингибиторов H^+,K^+ -АТФазы определяется количеством ингибитора, накопившегося в канальцах париетальной клетки, и периодом полужизни протонной помпы. Для того чтобы клетка снова начала продукцию СК, необходимо вновь синтезировать протонные помпы, свободные от связи с ингибитором. Продолжительность эффекта блокирования обусловлена скоростью обновления протонных помп. Обычно половина помп обновляется у человека за 30–48 ч. Таким образом, ИПП обеспечивают активное, мощное и длительное подавление кислотной продукции. Длительность действия различных ИПП при использовании равных доз у больных с уровнем интрагастральной рН $>2,0$ практически одинакова. Повышение дозы препарата приводит к увеличению его концентрации и усилению антисекреторного эффекта. Следует отметить несоответствие временных характеристик фармакокинетики и фармакодинамики. Максимальная антисекреторная активность лекарственного вещества отмечается тогда, когда препарата уже нет в плазме. ИПП присущ феномен функциональной кумуляции (в силу необратимости ингибирования протонной помпы идет накопление эффекта, а не препарата). После отмены препарата восстановление продукции СК происходит на 4–5-й день после

ресинтеза фермента. Важно отметить отсутствие феномена «отдачи» после отмены препаратов этой группы.

Поскольку для образования действующей формы ИПП необходима кислая среда, оптимальная эффективность достигается при приеме препарата за 30 мин до еды. Омепразолу и другим представителям этой группы не присуще дозозависимое действие: доза в 20 мг не менее эффективна, чем вдвое большая. Влияние на внутрижелудочную секрецию ИПП значительно больше, чем у H_2 -блокаторов всех поколений. Частота заживления дуоденальных язв при его курсовом назначении приближается к 100%.

Метаболизм ИПП происходит в печени при участии двух изоформ цитохрома P450 — CYP2C19 и CYP3A4, которые обеспечивают окисление SN_2 -группы пиримидинового цикла, атома серы молекулы омепразола и его аналогов до гидроксисульфонов. Процесс элиминации ИПП зависит от гетерогенности гена, кодирующего эти изоформы цитохрома P450. Наличие мутаций гена CYP2C19 приводит к увеличению периода полувыведения, площади под кривой «концентрация-время», максимальной концентрации и уменьшению клиренса ИПП. Метаболиты выводятся из организма главным образом почками и в меньшей степени с калом.

Наличие недостатков у существующих ИПП, к которым относится вариабельность показателей фармакокинетики и фармакодинамики, зависимых от полиморфизма генов изоформ цитохрома p450, осуществляющих метаболизм лекарственного вещества в печени, послужило поводом для синтеза новых препаратов, менее зависимых от данного пути обмена. Первым представителем такого класса ИПП стал эзомепразол, синтезированный в виде оптического моноизомера (S-изомера) омепразола. В отличие от омепразола, представляющего рацемическую смесь S- и R-оптических изомеров, эзомепразол содержит только S-изомеры, что позволяет ему в меньшей степени зависеть от цитохрома P450, точнее, от генетического полиморфизма его изоформы CYP2C19¹, и преодолеть основной недостаток других ИПП — вариабельность метаболизма, и более предсказуемо и стабильно ингибировать секрецию HCl в желудке. На практике более выгодно назначать именно те ингибиторы ИПП, эффективность которых менее подвержена влиянию скорости метаболизма в печени, так как заранее предвидеть, каким — быстрым или медленным — метаболитом назначенного препарата окажется больной, невозможно, в связи с тем что методы определения скорости метаболизма ИПП у каждого конкретного больного отсутствуют.

ИПП, особенно препараты последних поколений, селективно связываются с двумя молекулами цистеина протонного канала и оказывают более сильное воздействие на H^+ , K^+ -АТФазу, почти не влияя на цитохром P450 и не взаимодействуя с другими лекарственными средствами, что позволяет использовать их в различных терапевтических комбинациях. К тому же биодоступность ИПП последних поколений не зависит от приема пищи или антацидов.

¹ Зависимость кислотоингибирующего эффекта ИПП от генетического полиморфизма изоформы CYP2C19 наблюдается у большинства представителей азиатской расы и касается только очень небольшой доли европейской популяции (Пасечников В.Д., 2004).

Степень безопасности ИПП как при коротких (до 3 мес), так и при длительных курсах терапии (несколько лет) является высокой.

Применение современных ИПП редко сопровождается побочными эффектами. Впрочем, при длительном применении большинства данных препаратов появляется гипергастринемия, обусловленная реакцией G-клеток слизистой желудка и ДПК в ответ на повышение внутрижелудочного рН. Однако гиперплазии ECL-клеток не происходит, что имеет существенное клиническое значение, позволяющее длительно принимать данные лекарственные средства не только для лечения, но и для профилактики рецидивов кислотозависимой патологии желудка и ДПК.

Одним из наиболее изученных и широко применяемых ИПП является **омепразол**, работы по созданию которого начались в 1966 г., и уже в начале 1980-х гг. шведской фармацевтической фирмой «Астра» был синтезирован оригинальный препарат под коммерческим названием «лосек[®]», эффективность которого в лечении кислотозависимой патологии подтверждена многочисленными рандомизированными исследованиями с участием более 50 000 больных с различной патологией (Lind T. et al., 1996; Alarcon T. et al., 1998). Омепразол (лосек[®]) сменил ранитидин (зантак[®]) в качестве «золотого стандарта», эталона, с которым сравнивают в настоящее время эффективность всех последующих ИПП (Исаков В.А., 2001).

На фоне терапии омепразолом наблюдается значительное снижение кислотности желудочного сока, улучшение эндоскопической картины (заживление язв даже у больных с гастринемией), купирование симптомов заболевания. Максимальная концентрация в плазме омепразола достигается через 1–3 ч. В стандартных схемах лечения ЯБ омепразол назначается в дозе 40 мг в сутки. По данным ряда исследователей, при использовании этой дозы в течение 4 нед частота рубцевания язвы ДПК составляет около 97%, язвы желудка — 80–83%.

Используя усовершенствованные технологические возможности фармацевтической промышленности, в 1997 г. фирма «АстраЗенека» разработала новую форму омепразола — таблетки «лосек МАПС[®]» (Multi Unit Pellet System). Новая 20-миллиграммовая таблетка содержит 1000 микрогранул диаметром 0,5 мм. Микрогранулы, содержащиеся в таблетке лосек МАПС[®], как и содержащиеся в капсуле лосек[®], покрыты кислотоустойчивой оболочкой (известно, что омепразол является химически нестабильным в кислой среде). Период полураспада его при рН 2 составляет около 2 мин, тогда как в нейтральной среде — 14 ч. Таким образом, существенным моментом является кислотозащищенность препарата, предохраняющая его от преждевременного разрушения в желудке и обеспечивающая достижение тонкой кишки, где происходит абсорбция. Большое число микрогранул, содержащихся в таблетке, гарантирует высокую предсказуемость фармацевтического эффекта. Новая таблетированная форма препарата обладает рядом преимуществ как для пациентов, так и для врачей. Она меньше капсулы по размерам, может быть растворена в воде или соке, что облегчает ее применение у детей и больных старческого возраста, а также делает перспективным применение лосек МАПС[®] у больных с назогастральным зондом и при заболеваниях, требую-

ших введения жидкой формы лекарственного вещества (стриктуры, опухоли пищевода и др.). Лосек МАПС[®] не содержит аллергенов-наполнителей — лактозы и желатина (в отличие от лосека[®], капсулы которого состоят из твердого желатина), что снижает риск возникновения аллергических реакций при приеме препарата. В 1998 г. в Швеции Eva-Karin Anderbeng и группа исследователей под ее руководством доказали биоэквивалентность таблеток лосек МАПС[®] и лосек[®] в капсулах по трем параметрам: площадь под кривой плазмы в координатах «концентрация — время», максимальная концентрация препарата в крови и момент времени, в который максимальная концентрация имела место. Поскольку лосек[®] в капсулах и лосек МАПС[®] биоэквивалентны, они являются одинаково эффективными в лечении ЯБ. Таким образом, лосек МАПС[®] обеспечивает те же клинические результаты, что и лосек[®] в капсулах, однако предполагает большее удобство и безопасность в применении. В связи с этим к настоящему времени лосек МАПС[®] практически заменил лосек[®] на мировом фармацевтическом рынке.

Существенное повышение интрагастрального рН получено при использовании обеих лекарственных форм препарата, как традиционной, капсульной, так и таблетированной (Kahrilas P.J., 1996). При сравнении эффективности блокаторов H_2 -рецепторов гистамина и омепразола в лечении кислотозависимых заболеваний ЖКТ было выявлено преимущество ИПП в скорости купирования клинических проявлений, явлений воспаления, заживления дефектов слизистой оболочки. (Исаков В.А., 2001; Lind T. et al., 1992; 1996; Alarcon T. et al., 1998). Дозировка: 20 мг 2 раза в сутки или 40 мг в вечерние часы. Побочные явления (диспептические расстройства, головные боли, аллергические реакции) при средних сроках применения в 3–4 нед наблюдаются редко.

Лансопразол отличается от омепразола структурой радикалов на пиридиновом и имидазольном кольцах, что обуславливает более быстрое наступление его антисекреторного эффекта и обратимость его связывания с H^+K^+ -АТФазой. В целом ряде исследований было показано, что в сравнении с блокаторами H_2 -рецепторов гистамина лансопразол достоверно лучше подавлял желудочную секрецию. Использование препарата два раза в сутки оказывает более выраженный антисекреторный эффект, чем его однократный прием. В отличие от других ИПП, биодоступность лансопразола снижается, если он принимается одновременно с пищей или антацидами либо сразу после их приема. Лансопразол обладает обратимым эффектом и может быть восстановлен, в частности, клеточным глутатионом. После приема 30 мг препарата максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1,5–2,2 ч и увеличивается пропорционально принятой дозе. Рекомендуются дозы лансопразола составляют 15; 30 и 60 мг в сутки. По данным MEDLINE, лечебная суточная доза при ЯБДПК составляет 30 мг в сутки курсом до 4 нед, при этом рубцевание язвы достигается в 95% случаев.

Пантопразол представляет собой замещенный пиридинметилсульфинилбензимидазол (Fitton A., Wiseman L., 1996). В отличие от других ИПП, он обладает более стабильным антисекреторным эффектом при значениях рН, близких к нейтральным, что увеличивает селективность накопления препарата в канальцах париетальной клетки и предотвращает соединение

с тиольными группами белков вне париетальной клетки. По данным ряда исследований, пантопразол имеет выраженную индивидуальную вариабельность антисекреторного эффекта. Так, после приема препарата в течение 5 дней уровень рН колебался от 2,3 до 4,3. В сравнении с блокаторами H_2 -рецепторов гистамина пантопразол достоверно лучше подавлял желудочную секрецию. После приема 40 мг препарата максимальная концентрация в плазме крови достигается через 2–4 ч. Прием пищи, а также пути введения препарата (перорально или внутривенно) не оказывают влияния на его фармакокинетику. При лечении ЯБ пантопразол рекомендуется использовать в дозе 40 мг в сутки, причем более эффективное подавление желудочной секреции происходит при приеме препарата утром. При дозе 20 мг в сутки отмечается выраженная вариабельность антисекреторного эффекта. По данным мультицентровых двойных слепых исследований, частота рубцевания язв ДПК при приеме 40 мг пантопразола в течение 4 нед составила от 92 до 97%. Применение пантопразола возможно и для длительной поддерживающей терапии ЯБ. Так, по данным Н. Heinze, J. Preinfalk и соавт. (2003), пантопразол у больных с ЯБ применялся более 10 лет, не сопровождаясь рецидивами заболевания и существенными побочными эффектами.

В последние годы в клиническую практику лечения кислотозависимой патологии стали широко внедряться ИПП нового поколения — рабепразол (париет[®]), выпускаемый фирмой «Янссен-Силаг», и эзомепразол (нексиум[®]) фирмы «АстраЗенека».

Рабепразол представляет собой 2-пиридилметилсульфинилбензимидазол, т.е. отличается от омепразола структурой радикалов на пиридиновом и имидазольном кольцах. Особенность его химического строения обеспечивает более быстрое ингибирование протонной помпы, благодаря способности активироваться в достаточно широком диапазоне рН, о чем уже сообщалось выше. Таким образом, антисекреторный эффект рабепразола наступает быстрее, чем при применении других ИПП. Причем преимущество рабепразола над другими ИПП, в том числе и над эзомепразолом, убедительно доказано в сравнительных исследованиях кислотосупрессивных свойств препаратов по принципу сравнения идентичных доз ИПП. Так, если в утренние часы эзомепразол в дозе 40 мг более эффективно, чем рабепразол в дозе 20 мг, подавляет кислотообразование, то в ночные часы рабепразол берет реванш, в целом вызывая более выраженный эффект в течение всех суток (Пасечников В.Д., 2004). В первый же день приема больные отмечают исчезновение таких клинических проявлений, как висцеральная боль, изжога, отрыжка, тяжесть в эпигастрии и пр. Кроме того, терапевтические дозы рабепразола вдвое меньше, чем омепразола, а через 2 нед приема препарата в указанной дозе интрагастральная кислотность снижается на 85% (Williams M. P. et al., 1998; Humphris T. J. et al., 1998 и др.). Подавление желудочной секреции данным препаратом является дозозависимым. Так, при дозе рабепразола 20 мг в сутки уровень рН на седьмой день приема составляет 4,2, при этом рН до лечения был 1,86, а в первый день приема — 3,7. При дозе 40 мг в сутки рН на седьмой день равняется 4,7, до лечения — 2,0, в первый день приема — 4,4. Таким образом, однократный прием рабепразола в раз-

личных дозах (от 10 до 80 мг) приводит к максимальной концентрации его в плазме крови уже через 2,9–3,8 ч.

Несомненным преимуществом рабепразола считается его селективное воздействие на эндокриноциты желудка и ДПК, позволяющее длительно применять препарат для поддерживающей и противорецидивной терапии, сопровождающееся минимумом системных эффектов (гипергастринемия). Это очень важно при применении у пациентов с сопутствующей патологией респираторной и сердечно-сосудистой систем.

Мы имеем большой собственный положительный опыт длительного использования рабепразола (париета[®]) у пациентов с ГЭРБ в сочетании с респираторной патологией (бронхиальная астма).

Рабепразол несколько иначе, чем другие ИПП, метаболизируется в организме. Как омепразол и эзомепразол, он элиминируется главным образом путем окисления в печени представителями двух изоформ цитохрома P450: CYP2C19 и CYP3A4 до деметилированных метаболитов и сульфона, при этом практически не завися от генетического полиморфизма CYP2C19 (Adachi K., Katsube T. et al., 2000; Horai Y., Kimura M. et al., 2001), что делает его использование существенно более выигрышным в сравнении с омепразолом, метаболизм которого напрямую зависит от генетического полиморфизма (Shirai N., Furuta T. et al., 2001). Рабепразол имеет наименьшие различия в показателях AUC (область под кривой время — концентрация) между группами субъектов с медленным и быстрым метаболизмом в сравнении с другими ИПП (Пасечников В.Д., 2004; Edeki N., Goldstein et al., 1996).

Для рабепразола характерно также и неферментативное окисление. При этом проходит неферментный путь метаболизма с образованием его тиоэфира большая часть рабепразола, что снижает долю лекарства, метаболизирующегося через названные изоформы цитохрома P450 (Shirai N., Furuta T. et al., 2001). В связи с этим по сравнению с омепразолом и лансопразолом уменьшается риск взаимодействия рабепразола с лекарственными препаратами, метаболизируемыми главным образом через CYP2C19, например с варфарином, диклофенаком, фенитоином и толбутамидом[®]. Совокупный анализ 63 контролируемых исследований, проведенных в Японии, Северной Америке и Европе и посвященных клинической эффективности рабепразола, показал его хорошую переносимость (Johnson D., Riff R. et al., 1999). При различных суточных дозах (10, 20 и 40 мг/сут) установлена сопоставимость частоты побочных эффектов при приеме плацебо и рабепразола (Cloud M. L., Enas N. et al., 1998).

Анализ клинической эффективности рабепразола у больных с ЯБДПК показал, что основной ее критерий — частота рубцевания язв — при приеме рабепразола в дозе 40 мг в сутки через 4 нед лечения достигает 91%.

Эзомепразол отличается особенностями строения и метаболизма. Его 5-изомерная форма, легко вступая в химическое взаимодействие, обеспечивает высокие концентрации действующего вещества в плазме и блокирует активность большего числа протонных помп. Оптические изомеры имеют одну и ту же химическую структуру и могут быть представлены как зеркальные отражения друг друга. Все ИПП, созданные до эзомепразола, представляли

Когда контроль жизненно необходим

- Оригинальный препарат пантопразола¹
- Низкий риск лекарственного взаимодействия²
- Удобная упаковка для длительных курсов лечения³



Информация для специалистов здравоохранения. Подробнее о применении и противопоказаниях читайте в инструкции.
КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА КОНТРОЛОК®. Регистрационное удостоверение: П N011341/01 от 28.04.08. Торговое название препарата: Контролок®. МНН: Пантопразол. Лекарственная форма и дозировка: таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 40 мг. Показания к применению: язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки (в фазе обострения), эрозивный гастрит, синдром Золлингера – Эллисона, эрадикация *Helicobacter pylori* в комбинации с антибактериальными средствами. Противопоказания: повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата, а также к соев. диспепсия неалкогольного генеза; совместное применение с азидотрибутином; возраст до 18 лет; беременность; период лактации. Способ применения и дозы: Контролок® принимают внутрь до еды, не разжевывая и не измельчая, запивая достаточным количеством жидкости. Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, эрозивный гастрит: По 40-80 мг в сутки. Курс лечения по обострению язвенной болезни 12-перстной кишки 2 недели при обострении язвенной болезни желудка 4-8 недель. Противорецидивное лечение язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки - по 20 мг в сутки. Эрадикация *Helicobacter pylori*: По 20-40 мг 2 раза в сутки в комбинации с антибактериальными средствами. Курс лечения 7-14 дней. Синдром Золлингера – Эллисона: По 40-80 мг в сутки. Подробное описание способа применения и доз содержится в инструкции по применению. Побочное действие: наиболее частыми нежелательными побочными реакциями являются диарея и головная боль - наблюдаются примерно у 1% пациентов. Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по применению. Особые указания: перед началом лечения следует исключить возможность злокачественного новообразования; препарат может маскировать симптомы и отсрочить выявление постановку диагноза. Пациенты должны проконсультироваться с врачом, если им предстоит проведение эндоскопии или мочевинового дыхательного теста. Пациенты в возрасте старше 65 лет, при наличии новых или недавно изменившихся симптомов должны проконсультироваться с врачом. Незначительно повышается риск желудочно-кишечных инфекций. Первая информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.
 Ссылки: 1. Мазин В.М. и соавт. Ингибиторы протонной помпы - основа рационального лечения кислотозависимой патологии. РМЖ. 2013. №13. 2. Weidmayer R.S., Wylka H. Пантопразол: обзор лекарственных свойств и особенностей применения. Drug Saf. 2014. 37(4): 201-11. 3. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Контролок® рег. номер П N011341/01 от 28.04.08. Дата выхода рекламы: апрель 2015 г.

собой рацемическую смесь S- и R-изомеров. Успешная разработка чистого изомера омепразола учеными «АстраЗенека» показало, что S-изомер (эзомепразол) и R-изомер существенно различаются по своим фармакокинетическим и фармакодинамическим свойствам. Результатом является значительное клиническое преимущество эзомепразола по сравнению с омепразолом и другими ИПП.

Преимущества эзомепразола состоят в том, что S-изомер в меньшей степени подвергается гидроксилированию в печени при участии цитохрома P450 и имеет меньший системный клиренс, чем препараты, содержащие в своей структуре R-изомер, что обеспечивает более продолжительный антисекреторный эффект (Dent J., 2003). Метаболизм S-изомера, так же как и R-изомера, осуществляется через две изоформы цитохрома P450, а именно CYP2C19 и CYP3A4, однако метаболиты омепразола имеют различный внутренний клиренс. Так, общий клиренс S-изомера омепразола (эзомепразола) примерно в 3 раза меньше, чем его R-изомера. Уменьшение системного клиренса проявляется более высокими значениями площади под кривой «концентрация — время», более высокой биодоступностью, что является существенным моментом, поскольку благодаря этим свойствам большее количество ИПП достигает протонных помп париетальных клеток желудка и это способствует лучшему контролю кислотной продукции.

Благодаря преимуществу в метаболизме антисекреторный эффект эзомепразола предсказуем, выражен сильнее и более стабилен. Следует также отметить, что существующий в популяции полиморфизм гена *CYP2C19* влияет на метаболизм ИПП и обуславливает наличие у пациентов резистентности к данным препаратам, однако это несвойственно эзомепразолу вследствие меньшего участия *CYP2C19* в его гидроксилировании в печени и небольшого клиренса.

Несмотря на видимую идентичность по механизму действия различных ИПП, имеются различия в их антисекреторной активности и других показателях клинической эффективности. Эти различия основываются (для всех ИПП, кроме рабепразола) на указанном выше генетически детерминированном полиморфизме в отношении действия на изофермент системы цитохрома P450 (*CYP2C19*), что создает предпосылки изменчивости, варибельности их антисекреторного эффекта, зависимости от взаимодействия с лекарственными средствами, также метаболизируемыми через систему указанного цитохрома (диазепам, варфарин и пр).

В этой связи наиболее предпочтительно применение препарата рабепразол (париет*), развивающего максимум антисекреторной эффективности уже в первые 24 ч приема. Необходимо отметить ряд важнейших моментов, определяющих эффективность использования рабепразола у больных с кислотозависимой патологией. Так, в целом применение ИПП повышает pH в желудке и предотвращает разрушение ряда антихеликобактерных антибиотиков, снижает вязкость желудочной слизи, замедляет эвакуацию пищи из желудка, в ряде случаев способствует эрадикации *H. pylori* (даже при монотерапии). Однако, несмотря на то что все препараты в конечном итоге обеспечивают полное ингибирование протонной помпы, время, в течение которого оно

достигается, различно. Максимально быстро развивается эффект рабепразола (полное ингибирование происходит через 10 мин), вторым следует эзомепразол. Медленнее и примерно с одинаковой скоростью действуют лансопразол и омепразол (полное ингибирование через 20 мин). Дольше всего развивается эффект пантопразола: даже через 30 мин транспорт ингибируется лишь на 50%.

Таким образом, лимитирующей стадией в ингибировании является, вероятно, скорость активации замещенных сульфонамидов, которая тем выше, чем больше значение pK_a для атома азота пиримидинового цикла. Кроме того, различия в структуре замещенных бензимидазолов приводят к тому, что ингибирование протонной помпы наблюдается при различных концентрациях ингибиторов. Так, полумаксимальный эффект у омепразола обнаруживается при его концентрации 0,5 мкМ, тогда как у рабепразола — при 0,07 мкМ (Morii M. et al., 1990). По-видимому, это также обусловлено различиями в скорости активации ингибитора.

Наибольшая скорость наступления антисекреторного действия рабепразола в сравнении с другими ИПП отмечена в многочисленных клинических исследованиях (Baisley K., Tejura B. et al., 2001; Warrington S.J. et al., 2001; Ohning G.V., Walsh J.H. et al., 2003; Pantoflickova D., Dorta G. et al., 2003). По данным К. Baisley и соавт. (2001), одинаковая часть времени суток с внутрижелудочным $pH > 4$ достигается применением минимальной дозы рабепразола (10 мг/сут) и стандартной дозы эзомепразола (20 мг/сут) как впервые, так и на пятые сутки приема препаратов. При сравнении влияния на снижение желудочной секреции рабепразола и эзомепразола в дозе 20 мг/сут как наиболее эффективных в настоящее время препаратов было выявлено статистически достоверное отличие, заключающееся в более высокой эффективности рабепразола как на первый (38,5 против 19,4%), так и на пятый день применения (52,8 против 42,5%) (Warrington S.J. et al., 2001). В результате становится понятным, почему при приеме рабепразола отмечается максимально быстрая редукция клинической симптоматики в сравнении с другими ИПП при лечении кислотозависимых заболеваний (Dekkers C.P. M., Beker J.A. et al., 1999; Adachi K., Hashimoto T. et al., 2003).

Таким образом, использование ИПП при лечении ЯБ в качестве средств базисной терапии имеет ряд преимуществ перед антисекреторными препаратами предыдущего поколения, обусловленных более сильным, быстрым, продолжительным и достаточно предсказуемым антисекреторным действием. Препараты этой группы практически не имеют побочных эффектов, при их использовании не отмечается резистентности и синдрома отмены. Для достижения оптимального антисекреторного эффекта требуется небольшая доза препарата; у разных препаратов этой группы вариабельность силы и длительности антисекреторного действия достаточно мала.

Назначая ИПП для лечения больных с эрозивно-язвенным поражением СОЖ и ДПК, как и при остальных кислотозависимых заболеваниях, следует иметь в виду, что эффективность их применения находится в зависимости как от абсолютных, так и от относительных факторов.

Абсолютные

- Генетически обусловленные (полиморфизм CYP2C19, MDR1).
- Клинически обусловленные [параллельный прием ацетилсалициловой кислоты (аспирина[†]), НПВП, желчный рефлюкс, СЗЭ].

Относительные: способность поддерживать комплайнс; выбор ИПП; выбор суточной дозы и длительности лечения; использование генерических препаратов; пожилой возраст (?).

Оценивая эффективность ИПП, применительно к больным с ЯБ необходимо учитывать как клинический эффект от их применения (исчезновение болевого и диспептического синдромов), регрессию эндоскопических признаков (рубцевание язв, эпителизация эрозий), так и рН-метрические показатели (повышение рН в желудке выше 3, в пищеводе выше 4 на 4–5-е сутки приема у больных с исходной гипер- или нормацидностью). При приеме ИПП первых поколений (омепразола, пантопразола, лансопразола) в стандартных разовых дозах один раз в день низкая эффективность регистрировалась на уровне 30%. На сегодняшний день прогнозируемый стабильный антисекреторный эффект характерен в основном для рабепразола — среднесуточное рН в пределах 3,5–7,5 на протяжении всего срока лечения в 100% случаев (Корниенко Е.А., 2003; Williams M.P. et al., 1998).

В целом применение современной терапии, направленной на подавление основного фактора агрессии по отношению к слизистой ДПК при ЯБ, хроническом дуодените, является абсолютно необходимым, базисным компонентом терапии больных с эрозивно-язвенными и воспалительно-дистрофическими процессами в желудке и ДПК.

Вместе с тем как бы ни была эффективна терапия ЯБ современными антисекреторными препаратами, их отмена рано или поздно обязательно приводит к рецидиву заболевания (Penston J., Wormsley K., 1992), что требует практически постоянного их приема. Это было основной проблемой терапии больных с ЯБ до эры открытия *H. pylori* как главного этиопатогенетического фактора ЯБ, что существенно изменило терапевтическую тактику при данном заболевании.

10.10.2.3. Средства, повышающие резистентность слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки

Под цитопротекцией понимается способность слизистой оболочки предохранять клетки эпителия от повреждения и гибели (Аруин Л.И., Григорьев П.Я. и др., 1993; Allen A., Carroll N.J. H., 1985). Цитопротекция осуществляется комплексным действием нескольких факторов (Лапина Е.Л., 2006): простагландинами, оксидом азота, EGF, TGF- α и треофойловыми пептидами. **Цитопротекторы** способствуют активации синтеза гликопротеинов желудочной слизи, улучшая ее качественный состав, повышая гидрофобность — важный показатель цитопротекции¹ — и повышая резистентность эпителия СОЖ и ДПК. К препаратам этой группы относятся сукральфат и препараты висмута.

¹ Гидрофобность слизи, как и секреция бикарбонатов, в ДПК значительно снижена у больных с хеликобактер-ассоциированной ЯБДПК (Лапина Т.Л., 2006).

Сукральфат (вентер^а) — сульфатизированный дисахарид и гидроокись алюминия. Связывает некротические массы дна язвы, содержащие альбумины и фибриноген, образуя защитную «пленку» и препятствуя раздражающему действию внутригастрального содержимого на язву. Благодаря содержанию ионов алюминия адсорбирует пепсин, желчные кислоты и изолецитин, повышает содержание простагландинов в слизистой оболочке желудка, тем самым улучшая микроциркуляцию, слизиобразование, активизируя регенераторную активность и функцию эпителиоцитов желудка (в основном антрального отдела) и ДПК, увеличивает секрецию бикарбоната, повышает гидрофобность слизистой оболочки, увеличивая вязкость слизи (Rees W.D., 1992). Кроме того, имеются данные, что сукральфат понижает чувствительность париетальных клеток, что может иметь существенное значение для профилактики рецидивов ЯБ, а также использоваться в качестве гастропротектора при НПВП- и портально-печеночных гастропатиях, тем более что данный препарат увеличивает сопротивляемость слизистой оболочки к действию ацетилсалициловой кислоты (аспирина^а) и алкоголя. Есть положительный опыт по использованию сукральфата при лечении острых стрессовых эрозивно-язвенных поражениях слизистой желудка, осложненных кровотечением (Труба М., 1987; Мюллер-Лисснер Ш.А., 1999), причем, в отличие от антисекреторных средств, применение сукральфата безопасно в плане риска развития бактериальной пневмонии у больных со стрессовыми язвами на фоне политравмы. Считается, что при длительном повышении рН содержимого желудка (выше 3,5) в желудке увеличивается количество грамотрицательных бактерий и последовательно — частота пневмоний¹.

Положительной стороной препарата сукральфат является также то, что данное лекарственное средство кроме желудка сохраняет свои протективные свойства и в ДПК, что позволяет его использовать при хронических дуоденитах разной этиологии, НПВП-дуоденопатии. Вместе с тем для более эффективного гастропротективного действия при НПВП-гастро- и дуоденопатиях ЯБ сукральфат целесообразно комбинировать с антисекреторными средствами (Lai K.C., Hui W.M. et al., 1994). Кроме того, имеются сведения, что сукральфат может оказывать и антихеликобактерное действие. Косвенным признаком такого эффекта считают уменьшение на 50% базальной кислотной продукции и на 4% секреции HCl, стимулированной гастрин-рилизинг пептидом (Banarjee S. et al., 1994). W.H. С Hu., S.K. Lam и соавт. (1994) добились 86% эрадикации *H. pylori* при использовании сукральфата вместо омепразола в составе тройной антихеликобактерной терапии у больных хеликобактер-ассоциированной ЯБДПК. Положительный эффект по эрадикации *H. pylori* на фоне тройной терапии с включением сукральфата как базового препарата описан также Т.Н. Stupnicki и соавт. (1994). По данным Ш.А. Мюллера-Лисснера (1999), сукральфат в дозе 1 г 4 раза в день

¹ На сегодняшний день нет убедительных данных о наличии причинно-следственной связи между длительным приемом антисекреторных средств и развитием пневмонии. Большинство пациентов, длительно принимающих ИПП, — больные с ГЭРБ, имеющие отдельный высокий риск поражения дыхательных путей (нарушение моторики и тонуса, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, ожирение и т.д.) (Laheij R.J. et al., 2004).

излечивает язвы ДПК лучше, чем терапия плацебо, а язвы желудка так же хорошо, как и блокаторы H_2 -рецепторов гистамина, вызывая эрадикацию *H. pylori* у 80% пациентов.

Выпускается препарат в таблетках по 0,5 и 1,0 г, назначается по 4,0 г/сут в межпищеварительный период и перед сном. При выраженной гиперсекреторной активности желудка и язве ДПК сукральфат можно сочетать с антисекреторными препаратами. Следует иметь в виду, что сукральфат препятствует усвоению лекарственных средств. Поэтому другие препараты нельзя принимать одновременно с сукральфатом, необходима пауза. Из побочных эффектов отмечены только запоры, однако их частота довольно мала (2–4%).

Препараты висмута:

- висмута трикалия дицитрат (де-нол^а, трибимол^в, вентрисол^а, бизмат^в, биснол^в);
- субсалицилат висмута^в (пепто-бисмол^в);
- фосфат висмута^в;
- алюминат висмута^в;
- субкарбонат висмута^в;
- висмута субгаллат (бисмофальк^в 50 мг);
- висмута субнитрат (бисмофальк^в 100 мг).

Л. И. Аруину (2006) принадлежат слова, что «терапия ЯБ — это не только заживление язвы, но его качество», подразумевающие, что главное — это не столько вызвать рубцевание язвенного дефекта, сколько добиться отсутствия осложнений и рецидивов болезни, другими словами, излечить больного. На сегодняшний день у больных с хеликобактер-ассоциированным заболеванием без эрадикации *H. pylori* этого добиться невозможно, однако и после эрадикации *H. pylori* имеется около 3% пациентов, у которых возникает рецидив язвы в области послеязвенного рубца, связанного с формированием в зоне даже зажившей язвы места наименьшего сопротивления действию сохранившихся патогенных факторов, в первую очередь кислотно-пептического (Аруин Л. И., 2006). По мнению автора, немаловажное значение в формировании такого слабого места в слизистой имеет низкое в ряде случаев морфологическое качество заживления язвы. В свою очередь, качество заживления язв желудка и ДПК зависит от того, насколько эффективно гранулирующая язва защищается от действия СК и пепсина новообразующимся эпителиальным слоем. Чем хуже защищен дефект слизистой, тем глубже будет язва и тем неполноценнее будет восстановление ткани на ее месте — образование рубца. Какие же возможны пути повышения качества репарации ткани на месте язвенного дефекта? Таких путей видится два: снижение кислотно-пептической агрессии и дополнительная защита язвы от ее воздействия (Аруин Л. И., 2006). Если для снижения воздействия кислотного фактора в настоящее время существует целый арсенал кислотосупрессивных препаратов из группы ИПП, то для защиты места язвенного дефекта, кроме описанного в предыдущем разделе сукральфата, с успехом можно использовать перечисленные выше препараты висмута.

Препараты висмута в кислой желудочной среде, соединяясь с протеинами в гликопротеин-висмутовый хелатный комплекс, концентрируются преиму-

щественно в области эрозированных и изъязвленных участков, создавая на поверхности язв защитную пленку, замещающую отсутствующий слой слизистого геля, под которой, как под струпом, идет репаративный процесс, качество которого (ультраструктурная картина) намного лучше, чем при монотерапии антисекреторными средствами¹. Данный механизм защищает слизистую от прямого действия кислоты, но почти не влияет на базальную и стимулированную секрецию. Как и сукральфат, препараты висмута адсорбируют пепсин, повышают уровень эндогенных простагландинов и качество желудочной слизи, препятствует деградации слизи под действием пепсина, что сохраняет EGF, необходимый для полноценной репарации язвенных дефектов, депонирует его в зоне язвы (Лапина Т.Л., 2006; Кононов А.В., 2006). Препараты этой группы обладают цитопротективным действием на слизистую желудка и ДПК, повышая локальный синтез простагландина E₂ (в среднем на 50%), что, в свою очередь, увеличивает секрецию бикарбонатов и слизи, улучшает микроциркуляцию в слизистой, стимулирует ангиогенез, поддерживает реконструкцию внеклеточного матрикса, оказывает противовоспалительное действие. Кроме того, висмут стимулирует регенераторный процесс за счет Ca²⁺ MAP-киназа зависимого механизма (Gilster J. et al., 2004).

В настоящее время доказано, что коллоидный субцитрат висмута [висмута трикалия дицитрат (де-нол^а)] по способности противостоять агрессивному воздействию различных факторов [абсолютный спирт, ацетилсалициловая кислота (аспирин^а)] соответственно в 2 и 7 раз превышает таковую у сукральфата (Аруин Л.И., 2006).

Кроме цитопротективного, препараты висмута, в частности висмута трикалия дицитрат (де-нол^а), обладают выраженным прямым (бактерицидным) и опосредованным антихеликобактерным действием (Исаков В.А., 2003; Кононов Ф.В., 2006):

- преципитация на мембране *H. pylori*;
- нарушение проницаемости мембраны *H. pylori*;
- набухание клетки и разрушение органелл;
- действие на вегетативные и кокковые формы *H. pylori*;
- подавление адгезии *H. pylori* к эпителиоцитам;
- синергизм в отношении *H. pylori* в сочетании с антибиотиками;
- не отмечено штаммов *H. pylori*, резистентных к висмута трикалия дицитрату (де-нолу^а).

Все это, безусловно, делает данный препарат препаратом выбора для лечения больных с ЯБ. Именно поэтому, по рекомендации Маастрихт III (2005), ВТД в составе квадротерапии предложен для лечения больных хеликобактер-ассоциированной язвой уже на первом этапе лечения (альтернативная терапия первой линии), а также оставлен в комплексе квадротерапии второй, резервной линии). Показано применение висмут-содержащих препаратов [висмута трикалия дицитрат (де-нол^а)] в составе ЭТ и у детей. В частности, исследованиями П.Л. Щербакова и соавт. (2005) показана высокая эффективность и безопасность применения висмута трикалия дицитрата

¹ Антисекреторные средства не влияют на гидрофобность слизистого барьера (Go M.F., Lew G.M. et al., 1993).

(де-нола^а) в различных комбинациях [висмута трикалия дицитрат (де-нол^а) 8 мг/кг в сутки, фуразолидон 8 мг/кг в сутки, амоксициллин 30 мг/кг в сутки; висмута трикалия дицитрат (де-нол^а) + фуразолидон + кларитромицин 7,5 мг/кг в сутки; де-нол + фуразолидон + рокситромицин 5–7 мг/кг в сутки]. Наиболее оптимальным сочетанием, приведшим к эрадикации пилорического хеликобактера у 81,5% детей с хроническими воспалительными заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта, ассоциированными с *H. pylori*, была схема, включавшая висмута трикалия дицитрат (де-нол^а), амоксициллин и фуразолидон.

Особенность фармакокинетики висмут-содержащих препаратов — их низкая биодоступность. При курсовом приеме в течение 1 мес их концентрация в крови составляет 50 мкг/л, а в желудочном соке — 100 мг/л. Всосавшаяся часть в основном выводится почками. Требуется приблизительно 8 нед для полного выведения препарата из организма после прекращения его приема. Следовательно, повторный курс нельзя назначать раньше указанного срока. Для проявления специфического действия коллоидных соединений висмута требуется кислая среда. Поэтому в течение 30 мин до и после приема не рекомендуется принимать антациды и молоко. Кал после приема висмута окрашивается в черный цвет. При длительном применении в высоких дозах возможно возникновение резорбтивных эффектов: головная боль, головокружение, диарея. Описаны характерные висмутовые энцефалопатии.

10.10.2.4. Средства, нормализующие моторно-эвакуаторную функцию желудка и двенадцатиперстной кишки

Для нормализации моторно-эвакуаторной функции желудка и ДПК используются препараты спазмолитического (скополамина бутилбромид^в, дротаверин, мебеверин, пинаверия бромид) и прокинетического действия (метоклопрамид, домперидон, итоприд).

Прокинетические средства представляют собой неоднородную по строению и активности группу препаратов, усиливающих координированную моторику ЖКТ и ускоряющих продвижение кишечного содержимого. Прокинетики наряду с увеличением амплитуды сокращений пищевода и повышением тонуса нижнего пищеводного сфинктера повышают частоту и амплитуду сокращений антрального отдела желудка, снижают время транзита в ДПК, синхронизируют антральную и дуоденальную моторику. Это позволяет широко использовать прокинетики в терапии нарушений моторно-эвакуаторной функции желудка и ДПК, в том числе и у больных с ЯБ, особенно при наличии вторичных расстройств по типу функционального гастро- и дуоденостаза, осложненных ДГР.

Эволюция развития фармакологического направления прокинетической терапии насчитывает уже несколько десятилетий. В настоящее время, как уже говорилось выше, прокинетики представляют собой химически и фармакологически достаточно гетерогенную группу молекул, что существенно затрудняет их систематизацию в рамках стандартных классификационно-фармакологических моделей (Rang H.P. et al., 2007). Традиционно принято

классифицировать прокинетики по основному вектору механизма действия на рецепторные компоненты энтеральной нервной системы, хотя это не в полной мере отражает фармакологические свойства, за счет которых достигается их эффективность (Goodman L.S. et al., 2011). В целом основным механизмом действия прокинетиков считается стимуляция высвобождения ацетилхолина — главного медиатора моторики ЖКТ — из моторных нейронов межмышечного сплетения ЭНС (Galligan J., 2002; Rang H.P. et al., 2007). Для реализации этой функции прокинетики могут воздействовать на различные рецепторные компоненты нейрональной связи, регулирующей функцию моторных нейронов межмышечного сплетения. Так, прокинетики могут стимулировать холинергические интернейроны, обладая агонистическим действием по отношению к серотониновым 5-HT₄ рецепторам, или блокировать ингибирующее воздействие дофаминергических нейронов, обладая антагонистическим действием по отношению к дофаминовым D₂-рецепторам (Goodman L.S. et al., 2011).

Разработанный первым в своем классе метоклопрамид — классический антагонист дофаминовых D₂-рецепторов — оказывал противорвотное действие и стимулировал моторику ЖКТ. При этом, несмотря на довольно выраженное D₂-антагонистическое действие метоклопрамида *in vitro*, его стимулирующее действие желудочно-кишечной моторики *in vivo* было слабее по сравнению с противорвотным действием. В настоящее время с учетом субоптимального профиля безопасности метоклопрамида (экстрапирамидальные эффекты, акатизия, фокальная дистония и пр.) его применение в клинической практике ограничено, а длительное использование попросту невозможно (Task J., 2015).

Второй прокинетик — домперидон — обладает таким же механизмом действия, что и метоклопрамид. У домперидона за счет низкой пенетрации гематоэнцефалического барьера уровень побочных эффектов со стороны ЦНС в сравнении с метоклопрамидом минимальный. Однако способность домперидона действовать на аденогипофиз, лишенный гематоэнцефалического барьера, приводит к повышению уровня пролактина в сыворотке и возникновению соответствующих побочных эффектов: гиперпролактинемии, галактореи, гинекомастии, нарушений менструального цикла. Помимо этого, домперидон имеет электрофизиологические свойства, аналогичные III классу антиаритмических средств, а следовательно, может продлевать интервал Q–T и тем самым предрасполагать к желудочковой аритмии (Drolet B. et al., 2000). В наиболее крупном популяционном исследовании дизайна «случай–контроль» был продемонстрирован высокий риск внезапной сердечной смерти у лиц, принимающих домперидон (ОШ=3,72; 95% ДИ 1,72, 8,08) (van Noord C. et al., 2010). В связи с этими сообщениями комиссия по фармаконадзору Европейского медицинского агентства (аналога FDA в Европе) рекомендовала ограничить длительность применения домперидона не более 1 нед, а также ограничить показания: домперидонсодержащие препараты могут быть использованы только для лечения симптомов тошноты и рвоты, но более не должны быть использованы для лечения симптомов изжоги (т.е. ГЭРБ). Также было рекомендовано снизить максимально допустимые суточные дозы препарата до 30 мг/сут.



Ганатон

УПРАВЛЯ ДВИЖЕНИЕМ



ГАНАТОН®: УПРАВЛЯ ДВИЖЕНИЕМ

- Активирует пропульсивную моторику желудка¹
- Эффективно уменьшает симптомы функциональной неязвенной диспепсии (дискомфорт, боль в верхней половине живота, чувство быстрого насыщения)²



ГАНАТОН
МНН: итоприд
Регистрационный номер: ЛС-002513

Показания к применению: применяют для лечения желудочно-кишечных симптомов, связанных с замедленной моторикой желудка и функциональной неязвенной диспепсией (хроническим гастритом), таких как: вздутие живота, быстрое насыщение, чувство переполнения в желудке после приема пищи, боль или дискомфорт в эпигастриальной области, анорексия, изжога, тошнота и рвота.

Противопоказания: повышенная чувствительность к итоприду или любому вспомогательному компоненту препарата, пациенты с желудочно-кишечным кровотечением, механической обструкцией или перфорацией, детский возраст (до 16 лет), беременность и период лактации. **С осторожностью:** вследствие усиления итопридом действия ацетилхолина, следует назначать с осторожностью из-за возможного развития холинергических побочных реакций у категории пациентов, при которых их появление может усугубить течение основного заболевания. Итоприд следует назначать с осторожностью пациентам пожилого возраста в связи с частым снижением функции печени и почек, наличием сопутствующих заболеваний или другого лечения. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания:** беременность: нет достаточных данных применения итоприда гидрохлорида в период беременности, применение во время беременности возможно только в случае, когда отсутствует альтернативная терапия, а потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Период грудного вскармливания: существует потенциальный риск развития побочных эффектов у грудного ребенка, также имеются данные о выделении итоприда с молоком у крыс. При необходимости приема в период лактации грудное вскармливание необходимо прекратить.

Способ применения и дозы: внутрь по 1 таблетке Ганатона 50 мг 3 раза в сутки до еды. Указанная доза может быть снижена с учетом возраста и симптомов больного. В клинических исследованиях продолжительность лечения препаратом составила до 8 недель. **Побочное действие:** со стороны крови и лимфатической системы: лейкопения, тромбоцитопения. Аллергические реакции: гиперемия кожи, кожный зуд, сыпь, анафилактика. Эндокринные нарушения: повышение глюкозы, поликистоз яичников. Со стороны нервной системы: головокружение, головная боль, тремор. Со стороны ЖКТ: диарея, запор, боль в животе, повышенное слюноотделение, тошнота, желудка. Изменения лабораторных показателей: повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), гаммаглутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы и уровня билирубина. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** метаболическое взаимодействие вряд ли возможно, так как итоприд метаболизируется под действием флавиновой монооксигеназы, а не CYP450. Итоприд усиливает моторику желудка, поэтому он может повлиять на всасывание других препаратов, которые назначают внутрь. Особую осторожность следует соблюдать при применении препаратов с низким термодинамическим индексом, а также форм с замедленным высвобождением активного вещества или препаратов с кишечнорастворимой оболочкой. Антихолинергические средства могут ослабить эффект итоприда. **Особые указания:** итоприд усиливает действие ацетилхолина и может вызвать холинергические побочные реакции. Устные и инъекционные формы не являются взаимозаменяемыми. **Условия хранения:** хранить в сухом месте. **Условия отпуска:** по рецепту. Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению. ¹ИИТ от 08.08.2014

¹ Инструкция по медицинскому применению препарата Ганатон от 08.08.2014

² Nolan B, Talley NJ, Liebergis T et al. A Placebo-Controlled Trial of Itopride in Functional Dyspepsia. New England Journal of Medicine. 2006

RUSAN1433001 | от 29 августа 2014 г.

ООО «Эбботт Лэбораториз»
125171 Москва, Ленинградское шоссе, дом 16 а, строение 1, бизнес-центр «Метрополис»
Тел: (495) 258-4280, факс: (495) 258-4281, www.abbott-russia.ru

Abbott
A Promise for Life

Еще один прокинетик цизаприд, одобренный FDA для лечения ГЭРБ, вскоре был выведен с рынка в связи с наличием серьезных побочных эффектов: удлинения интервала $Q-T$ на электрокардиограмме и увеличения риска сердечно-сосудистых осложнений (Task J., 2015).

Дальнейшая эволюция прокинетиков была направлена на создание препаратов, обладающих оптимальной эффективностью при минимальной частоте побочных эффектов. Данная концепция была полностью реализована в препарате итоприд. Итоприд представляет собой модифицированную молекулу метоклопрамида. Структура препарата состоит из двух компонентов (бензамидная и аминогруппа), оказывающих антагонистическое действие по отношению к дофаминовым D_2 -рецепторам, а также компонента (оксипбензильная группа), ингибирующего фермент, разрушающий ацетилхолин, — ацетилхолинэстеразу (Iwanaga Y. et al., 1990). Таким образом, данный прокинетик обладает двойным комбинированным механизмом действия, представляя собой антагонист дофаминовых D_2 -рецепторов и ингибитор ацетилхолинэстеразы. Такой фармакологический профиль дает итоприду возможность активировать высвобождение ацетилхолина, одновременно препятствуя его деградациии.

Итоприд, благодаря его высокой полярности, минимально проникает через гематоэнцефалический барьер, вследствие чего ему не свойственны экстрапирамидные эффекты (тремор, дрожание языка, спазмы мышц лица) и он редко приводит к повышению уровня пролактина (Task J., 2008). Следует отметить, что разработка и клинические исследования итоприда гидрохлорида как раз происходили на фоне появляющихся сообщений о нежелательном воздействии прокинетиков на интервал $Q-T$. В связи с этим отдельное внимание уделялось именно этому аспекту безопасности молекулы на всех фазах клинических исследований. Так, в одном из таких исследований, проведенном в Японии, изучали влияние внутривенного введения различных прокинетиков (итоприда гидрохлорида, метоклопрамида, цизаприда) на показатели электрокардиограммы здоровых добровольцев. Было продемонстрировано дозозависимое удлинение интервала $Q-T$ при введении цизаприда, влияние на интервал $R-R$ при введении метоклопрамида, а также отсутствие какого-либо влияния итоприда гидрохлорида на интервалы ЭКГ (Kakiuchi M. et al., 1997). Позже в крупном рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом исследовании (523 пациента), где влияние итоприда гидрохлорида на показатели ЭКГ было отдельной конечной точкой при оценке безопасности препарата (всем пациентам проводилась стандартная ЭКГ до начала терапии, на 4-й и 8-й неделях терапии), было показано, что итоприда гидрохлорид не оказывает влияния на интервал $Q-T$ и другие показатели ЭКГ (Holtmann G. et al., 2006).

Вышеперечисленные характеристики итоприда гидрохлорида делают его препаратом выбора для лечения дискинетических расстройств верхних отделов ЖКТ, что подтверждено многочисленными мультицентровыми исследованиями эффективности данного препарата в популяции пациентов с ФД (Holtmann G. et al., 2006; Sun J. et al., 2011). При этом относительно недавний метаанализ, включивший в себя 9 контролируемых исследований, подтвердил

не только эффективность итоприда, но и низкий риск развития побочных явлений (Huang X. et al., 2012).

В целом клинические исследования итоприда (Ганатон*) показали высокую эффективность у больных как с первичными функциональными расстройствами моторной активности желудка (ФД), так и при вторичных ее нарушениях на фоне ХГ, особенно в условиях ДГР, ЯБДПК с вторичным функциональным дуоденостазом, диабетическим гастропарезом. Препарат отличается хорошая переносимость и отсутствие серьезных побочных эффектов. Итоприд (Ганатон*) применяется в дозе 50 мг 3 раза в сутки. Появление нового класса прокинетиков с комбинированным механизмом действия позволяет повысить эффективность терапии нарушений моторики верхних отделов ЖКТ.

10.10.3. Показания к хирургическому лечению язвенной болезни, прогноз заболевания

При отсутствии эффекта от проводимой консервативной терапии (около 10–15% больных) иногда предпринимается оперативное вмешательство. Все показания для такого лечения подразделяют на абсолютные и относительные. Абсолютные показания включают все осложнения ЯБЖ и ДПК (перфорация язвы, массивное желудочно-кишечное кровотечение, декомпенсированный пилородуоденальный стеноз, подозрение на малигнизацию, пенетрация язвы в полый орган).

Относительные показания:

- неэффективность неоднократно проводимой, адекватной по подбору медикаментов и срока лечения консервативной терапии;
- повторные кровотечения в анамнезе;
- пенетрирующие незаживающие язвы;
- компенсированный стеноз;
- длительно не рубцующиеся язвы, частые обострения ЯБ, приведшие к снижению работоспособности и астенизации больного;
- рецидив заболевания после ушивания перфоративной язвы.

Основной целью хирургического лечения, особенно при язве ДПК, является снижение продукции СК, которое может быть достигнуто обширной дистальной резекцией желудка или селективной проксимальной ваготомией (в ряде случаев эти методы необходимо сочетать). При резекции желудка удаляют антральный отдел, вырабатывающий гастрин, и значительную часть тела желудка. Мобилизуя и пересекая желудок по малой кривизне, пересекают ветви блуждающего нерва. Затем для непрерывности ЖКТ создают гастроеюнальный анастомоз или гастродуоденоанастомоз по методу «Бильрот-1». Преимуществом метода «Бильрот-1» является сохранение прохождения пищи по ДПК. Однако этот метод не всегда возможен из-за высокой локализации и распространенности язвенно-воспалительного процесса. Из дренирующих желудок операций наиболее часто используют пилоропластику по Гейнеке–Микуличу или по Финнею с селективной проксимальной ваготомией либо гастродуоденотомию по Жебуле.

Однако следует иметь в виду, что в настоящее время в связи с имеющимся в распоряжении врача широким арсеналом современных лекарственных препаратов, стабильно контролирующих желудочную кислотную продукцию, а также средств антихеликобактерной терапии, при рациональном их применении необходимость оперативного лечения сводится к минимуму, ограниченному абсолютными показаниями, и это считается сегодня одним из наиболее значимых достижений современной гастроэнтерологии (Шептулин А.А., 2003; Laine. L., 2002).

Оценивая прогноз при консервативном ведении больного с ЯБ, следует сказать, что прогноз при неосложненном течении заболевания и проведенной полноценной терапии при хеликобактер-ассоциированной патологии, сопровождающейся эрадикацией возбудителя, благоприятный. При достижении эрадикации *H. pylori* рецидивы бывают у 4–5% больных, а без эрадикации — до 70% в течение первого года после лечения (Ивашкин В.Т. и др., 2002; Шептулин А.А., 2003). Прогноз ухудшается при большой давности заболевания в сочетании с частыми, длительными рецидивами, при осложненных формах и при злокачественном перерождении. Так, у лиц с факторами риска развития кровотечения, особенно при гастропатии на фоне приема НПВП (см. гл. 10), риск смертельного исхода от кровотечения возрастает в восемь раз по сравнению с больными с ЯБ без указанных факторов риска. Значительно снижает риск и улучшает прогноз своевременное назначение полноценной терапии ЯБ, и в первую очередь эффективных антисекреторных средств и действенных схем антихеликобактерной терапии. Прогноз при малигнизированных язвах желудка при несвоевременной диагностике неблагоприятный, более половины пациентов (56,6%) погибают в течение первого года после установления диагноза РЖ (Чиссов В.И. и др., 2003).

ЛИТЕРАТУРА

Авакимян В.А. К механизму язвообразования. 4-й Всесоюзный съезд гастроэнтерологов. — М.; Л., 1990. — Т. 1. — С. 97–99.

Авдеев В.Г. Дискинезия ДПК и хронический дуоденит // Руководство по гастроэнтерологии: В 3 т. / Под ред. Ф.И. Комарова, А.Л. Гребенева. — М., 1995. — Т. 3. — С. 350–359.

Аничков С.В., Заводская И.С. Фармакотерапия ЯБ (экспериментальное обоснование). — Л., 1965. — 188 с.

Арбузова В.Г. Сравнительная характеристика клинко-патогенетических особенностей ЯБ желудка и ЯБДПК: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2002. — 42 с.

Аруин Л.И. Из 100 инфицированных *Helicobacter pylori* рак желудка возникает у двоих. Кто они? // Экспер. и клин. гастроэнтерол. — 2004. — № 1 (внеочеред. вып.). — С. 12–18.

Аруин Л.И. Качество заживления гастродуоденальных язв: функциональная морфология, роль методов патогенетической терапии // Экспер. и клин. гастроэнтерол. — 2006. — № 5. — С. 1–5.

Аруин Л.И., Григорьев П.Я., Исаков В.А., Яковенко Э.П. Хронический гастрит. — Амстердам, 1993. — 362 с.

Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. — М.: Триада Х, 1998. — 496 с.

Аруин Л.И., Шаталова О.Л., Зверков И.В. Т-лимфоциты слизистой оболочки желудка при ЯБ // *Арх. пат.* — 1990. — Т. 52, № 12. — С. 28–33.

Арутюнян Т.Л., Тер-Абрамян А.С., Налбандян С.М. Состояние кровоснабжения гастродуоденальной зоны при язве ДПК. Актуальные вопросы реконструктивной и восстановительной хирургии. — Иркутск, 1986. — Т. 2. — С. 27.

Базарова М.А., Никифоров П.А., Данько А.И. Степень распространенности НР-инфекции у больных с полными эрозиями и динамике // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* — 2003. — Т. 13, № 5. — Прил. 21. — С. 19.

Белова Е.В. Эрозии желудка и ДПК: некоторые аспекты патогенеза и дифференцированной терапии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2006. — 46 с.

Белоусов А.С., Ракитская Л.Г., Мамедова Л.Д., Жаков В.П., и др. О патогенезе и классификации ЯБ. 4-й Всесоюз. съезд гастроэнтерологов. — М.; Л., 1990. — Т. 1. — С. 141–142.

Бельмер С.В., Гасилина Т.В., Еремеев В.С., и др. Значение серологического выявления пилорического геликобактериоза у детей с язвенной болезнью // *Materia Medica.* — 2000. — Т. 2, № 26. — С. 88–91.

Блинова Т.В. Тромбоцитарно сосудистый гемостаз и реологические свойства крови у больных с эрозивно-язвенными поражениями желудка и ДПК: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Саратов, 1999. — 20 с.

Блюдникова В.С. Эрозии желудка и язвенная болезнь: клинические, биохимические, морфологические и иммуногистохимические аспекты возникновения и прогрессирования течения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Саратов, 1999. — 22 с.

Бондаренко В.М., Мацулевич Т.В. Дисбактериоз кишечника как клинко-лабораторный синдром: современное состояние проблемы. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 304 с.

Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология: Пер. с англ. — М.: Мир, 2000. — 592 с.

Бурчинский Г.И. Многотомное руководство по внутренним болезням. — М.: Медицина, 1965. — Т. 4. — С. 183–291.

Быков К.М., Курцин И.Т. Кортико-висцеральная теория патогенеза ЯБ. — М., 1952.

Валенкович Л.Н., Яхонтова О.И. Клиническая энтерология. — СПб.: Гиппократ, 2001. — 288 с.

Ванян Э.Н., Черноусов А.Ф., Корчак А.М. Язва кардиального отдела желудка. — М.: Медицина, 1982. — 144 с.

Василенко В.Х., Водолагин В.Д. Диагностика и клиника различных типов эрозий желудка // *Клин. мед.* — 1978. — № 3. — С. 23–28.

Василенко В.Х., Гребенев А.Л., Шептулин А.А. Язвенная болезнь: Современные представления о патогенезе, диагностике, лечении / АМН СССР. — М.: Медицина, 1987. — 288 с.

Вахрушев Я.М., Никишина Е.В. К вопросу о патогенезе и лечении эрозивных гастритов и дуоденитов // *Клин. мед.* — 1999. — № 2. — С. 28–31.

Вейн А.М., Вознесенская Т.Г., Голубев В.Л., и др. Заболевания вегетативной нервной системы. — М.: Медицина, 1991. — 624 с.

Велигорский Н.Н., Курбаков К.М., Медведев А.А. Способ коррекции дуодено-гастрального рефлюкса // *Клин. хир.* — 1993. — № 11. — С. 64–66.

Виноградова М.А. Классификация симптоматических язв и ЯБ. Современные вопросы лечебной и профилактической медицины. — М., 1981. — Т. 2. — С. 122–126.

Витебский Я.Д. Методика диспансеризации больных с повышенным риском злокачественного поражения желудка: Методические рекомендации. — Элиста, 1989. — 30 с.

Витебский Я.Д., Бериашвили З.А., Подгорных Н.М. Позтажная манометрия, ее диагностическое значение. Актуальные проблемы патологии и хирургии желчевыводящих путей. — Свердловск, 1976. — С. 9–12.

Водолагин В.Д. Об эрозивно-язвенных поражениях желудка и ДПК // Клиническая медицина. — 1997. — № 5. — с. 11–12.

Водолагин В.Д. Эрозии желудка и ДПК (глава 22): Руководство по гастроэнтерологии. — М., 1995. — Т. 1. — С. 437–457.

Волков В.С., Колесникова И.Ю., Беляева Г.С. и др. Дуоденогастральный рефлюкс при кислотозависимых заболеваниях // Рос. журн., гастроэнтерол., гепатол. колопроктол. — 2002. — Т. 12, № 5. — Прил. 17. — С. 22.

Воробьев Л.П., Самсонов А.А. Нарушения микроциркуляции у больных язвенной болезнью ДПК // Клиническая медицина. — 1985. — № 11. — С. 70–83.

Газизова Р.Р., Новикова А.В., Виноградова М.А. Возрастные особенности воспаления и иммунной реакции у женщин с хроническим гастритом // Пат. физиол. — 1995. — № 4. — С. 32–34.

Григорьев П.Я. Язвенная болезнь желудка и ДПК в свете новых представлений // Врач. — 1991. — № 7. — С. 8–12.

Григорьев П.Я. Рекомендации врачу по лечению больных язвенной болезнью желудка и ДПК ГМЦ МЗ РФ РГМУ МЗ РФ. — М., 2002. — 4 с.

Григорьев П.Я., Яковенко Э.П. Повреждения желудка и ДПК при лечении нестероидными противовоспалительными препаратами // Клиническая медицина. — 1997. — № 3. — С. 69–71.

Григорьев П.Я., Яковенко Э.П., Агафонова Н.А. Тридцатилетний опыт лечения больных язвенной болезнью // Клиническая медицина. — 1999. — Т. 77, № 9. — с. 45–50.

Гринберг А.А., Канарейцева Т.Д., Курбаков О.Е., Кан В.И. Рефлюкс-гастрит при дуоденальной язве // Сов. мед. — 1991. — № 2. — С. 11–14.

Гриневич В.Б., Ткаченко Е.И., Богданов И.В. и др. Социально-экономические аспекты ЯБ у жителей Санкт-Петербурга на современном этапе // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1999. — Т. 5. — Прил. 8. — С. 22.

Гриневич В.Б., Успенский Ю.П. Эрозивные состояния гастродуоденальной области // Рус. мед. журн. — 1998. — Т. 6, № 3. — С. 149–153.

Дегтярева И.И. Клиническая гастроэнтерология: Руководство для врачей. — М.: Медицинское информационное агентство, 2004. — 616 с.

Дегтярева И.И., Харченко Н.В. Язвенная болезнь. — Киев: Здоров'я. 1995: 336 с.

Денисов Л.Е., Минушкин О.Н., Бурдина Е.Г. и др. Формирование групп риска по раку желудка // Кремлевская медицина. — 1999. — № 1. — С. 13–17.

Дорофеев Г.И., Бурчинский Г.И., Меликова М.Ю. Современные представления о патогенезе ЯБ. Тез. XVIII Всесоюзного съезда терапевтов. — М., 24 марта 1981. — Ч. II. — С. 250–252.

Дорофеев Г.И., Завадская И.С., Поташов Л.В. и др. Роль сосудистого фактора в патогенезе язвообразования в желудке // 3-й Всесоюзный съезд гастроэнтерологов: Материалы. — М.; Л., 1984. — Т. 1. — С. 68–69.

Дрозд Т.Н., Левадная М.Т., Бекетова Т.П. Неспецифический реактивный гепатит // Морфологическая диагностика заболеваний печени. — М., 1989. — С. 249–258.

Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии. — М.: Медицина, 1996. — 239 с.

Ивашкин В.Т. Метаболическая организация функции желудка. — Л., 1981.

Ивашкин В.Т., Дорофеев Г.И. Нарушения резистентности слизистой оболочки желудка и ДПК при хроническом гастрите и ЯБ // Сов. мед. — 1983. — № 2. — С. 10–15.

Ивашкин В.Т., Исаков В.А. Основные положения II Маастрихтского соглашения: какие рекомендации по лечению заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*, нужны в России? // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2001. — Т. 11, № 3. — С. 77–85.

Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л. Лечение ЯБ: новый век — новые достижения — новые вопросы // Библиотека РМЖ. Болезни органов пищеварения. — 2002. — Т. 4, № 1.

Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л. Инфекция *Helicobacter pylori*: современное состояние проблемы // Рус. мед. журн. — 1996. — Т. 4, № 3. — С. 284–291.

Ивашкин В.Т., Мегро Ф., Лапина Т.Л. *Helicobacter pylori*: революция в гастроэнтерологии. — М.: Триада-Х, 1999. — 255 с.

Ивашкин В.Т., Султанов В.К., Блинов В.Д. и др. Патогенетическая роль *Helicobacter pylori* // Тер. арх. — 1993. — Т. 65, № 2. — С. 11–13.

Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Баранская Е.К. и др. Рекомендации по диагностике и лечению ЯБ (пособие для врачей). — М., 2005. — 32 с.

Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Макаров Ю.С., Немыгин Ю.В. Сравнительная оценка антисекреторной активности лосека МАПС, париета и нексиума у больных язвенной болезнью // Клин. перспект. в гастроэнтерол., гепатол. — 2002. — № 5. — С. 19–22.

Исаков В.А. Коллоидный субцитрат висмута: его свойства как основа применения в гастроэнтерологии // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2003. — Т. 13, № 3. — Прил. 19. — С. 30–35.

Исаков В.А., Домаралский И.В. Хеликобактериоз. — М.: Медпрактика-М, 2003. — 412 с.

Исаков В.А., Цодиков Г.В. Серологические методы диагностики инфекции *Helicobacter pylori*: рекомендации и перспективы применения // Клин. лаб. диагност. — 2000. — № 1. — С. 38–41.

Калинин А.В. Язвенная болезнь: Методические указания. — М.: ГИУВ МО РФ, 2004. — 64 с.

Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Раденска-Лоповок С.Г. Эффективность висмута трикалия дицитрата (Де-Нола) при гастропатиях, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами: открытое контролируемое 4-недельное исследование // Тер. арх. — 2005. — № 2. — С. 1–4.

Керимов Г.М., Рустамов Э.А. Изменение периферической микроциркуляции у больных язвенной болезнью желудка и ДПК // Азерб. мед. журн. — 1983. — № 3. — С. 11–13.

Климов П.К. Физиология тонкой кишки // Руководство по гастроэнтерологии: В 3 т. / Под ред. Ф.И. Комарова, А.Л. Гребенева. — М.: Медицина, 1996. — С. 181–199.

Колесникова И.Ю., Беляева Г.С., Дурова В.В., Волков В.С. Дуодено-гастральный рефлюкс при ЯБДПК и хроническом гиперацидном гастрите // Тер. арх. — 2003. — № 2. — С. 18–21.

Колобов С.В., Верткин А.Л., Алексанян Л.А., и др. Терапия НПВП в общей медицинской практике. Методические рекомендации. — М., 2006. — 31 с.

Комаров Ф.И., Калинин А.В. Хронический гастрит. Диагностика и лечение внутренних болезней // Руководство для врачей: В 3 т. / Под ред. Ф.И. Комарова. — М.: Медицина, 1992. — Т. 3. — с. 41–56.

Комаров Ф.И., Радбиль О.С. Некоторые новые данные о патогенезе, клинике, лечении ЯБ. Научный обзор. — М., 1978. — 104 с.

Кононов А.В. Цитопротекция слизистой оболочки желудка: молекулярно-клеточные механизмы // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2006. — № 3. — С. 12–16.

Конорев М.Р. Выбор оптимального антацидного препарата в клинической практике // Consilium medicum. — 2003. — Прил. — № 3. — С. 3–6.

Конорев М.Р. Геликобактерный дуоденит. — Витебск: ВГМУ, 2002.

Конорев М.Р., Литвяков А.М., Козлов Л.М., Янченко Т.А. Этиология, патогенез, классификация, клиника и диагностика дуоденита // Клин. мед. — 1998. — Т. 76, № 4. — С. 12–16.

Конорев М.Р., Литвяков А.М., Матвеев М.Е., и др. Принципы современной классификации дуоденитов // Клин. мед. — 2003. — № 2. — С. 15–20.

Кузьяев А.И. Эвакуаторная функция желудка при ЯБ и ее взаимоотношении с секретобразованием: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Л., 1977. — 24 с.

Куртяну Б.Н., Шептулин А.А. Язвы желудка. — Кишинев, 1990. — 247 с.

Курыгин А.А., Дозорцев В.С. Ваготомия в сочетании с дренирующими операциями на желудке при язве ДПК, осложненной стенозом // Хирургия. — 1972. — № 2. — С. 107–111.

Кутявин Л.И. Рефлюкс-гастрит // Мед. помощь. — 1993. — № 4. — С. 16–18.

Лапина Т.Л. Возможности лекарственного воздействия на цитопротективные свойства гастродуоденальной слизистой оболочки // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2006. — Т. XVI, № 5. — С. 2–7.

Лапина Т.Л. Лечение эрозивно-язвенных поражений желудка и ДПК // Рус. мед. журн. — 2002. — № 13-14. — С. 602–607.

Лемешко З.А. Дифференциальная диагностика ЯБ и злокачественных опухолей желудка при рутинном трансабдоминальном исследовании // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2005. — № 3. — С. 52–56.

Логинов А.С., Аруин Л.И., Ильченко А.А. Язвенная болезнь и *Helicobacter pylori*. Новые аспекты патогенетической герпии. — М., 1993. — 232 с.

Логинов А.С., Аруин Л.И., Ильченко А.А., Жуховицкий В.Г. Диагностика и лечение кампилобактериальных поражений желудка и ДПК. Методические рекомендации МЗ СССР. — М., 1980. — 23 с.

Логинов А.С., Васильев Ю.В., Касьяненко В.И. Слизистая оболочка желудка и обсемененность ее геликобактер пилори при ЯБДПК у подростков // Рос. гастроэнтерол. журн. — 1997. — № 2. — С. 27–34.

Логинов А.С., Ильченко А.А., Селезнева Э.Я. Внутрижелудочная рН-метрия. Значение метода в терапии ЯБ // Рос. гастроэнтерол. журн. — 1996. — № 1. — С. 22–29.

Лурия Р.А. Болезни пищевода и желудка. — М.; Л., 1935. — 432 с.

Луфт В.М. О классификации ЯБ. Перспективные проблемы в гастроэнтерологии: Материалы науч. конф. — М., 1994. — Т. II. — С. 72–73.

Маев И.В. Нарушения микроциркуляции слизистой оболочки желудка у больных с хроническим эрозивным гастритом на фоне геликобактерной инфекции // Педиатрия. — 2002. — № 2, Прил. — С. 137–140.

Маев И.В. Хронические эрозии желудка: механизмы этиопатогенеза и новые подходы к лечению // Клин. перспект. в гастроэнтерол., гепатол. — 2002. — № 2. — С. 15–20.

Маев И.В. Эрозивные поражения слизистой оболочки желудка и ДПК (Этиология, патогенез, клиника и лечение) // Клин. мед. — 1997. — Т. 75, № 6. — С. 57–61.

Маев И.В. Эрозивный гастрит: отдельная нозологическая форма или универсальная реакция слизистой оболочки на повреждение? // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2005. — Т. 15, № 6. — С. 53–60.

Маев И.В., Вьючнова Е.С., Лебедева Е.Г. Использование коллоидного субцитрата висмута в схемах эрадикационной терапии у больных с эрозиями желудка // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2003. — Т. 13, № 3. — Прил. 19. — С. 27–28.

Маев И.В., Вьючнова Е.С., Стасева И.В. Сравнительная оценка различных схем терапии НПВП-гастропатий // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2003. — Т. 19, № 3. — С. 36–38.

Маев И.В., Вьючнова Е.С., Стасева И.В. Сравнительная оценка различных схем терапии гастропатий, вызванных нестероидными противовоспалительными препаратами // Тер. арх. — 2004. — Т. 76, № 2. — С. 27–30.

Маев И.В., Вьючнова Е.С., Петрова Е.Г. Побочные действия современной антихеликобактерной терапии // Клин. мед. — 2002. — № 6. — С. 7–12.

Маев И.В., Зайратьянц О.В., Кучерявый Ю.А. Кишечная метаплазия слизистой оболочки желудка в практике гастроэнтеролога: современный взгляд на проблему // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2006. — № 4. — С. 38–48.

Маев И.В., Иванов С.Г., Нефедова Ю.В. и др. Клиническая эффективность комплексной терапии хронических эрозий желудка с использованием синтетического аналога простагландина E, мизопростола (сайтотека) // Клин. фармакол. и мед. — 1999. — Т. 8, № 4. — С. 45–48.

Маев И.В., Казюлин А.И., Кучерявый Ю.А., Гаджиева М.Г. Микроциркуляторные нарушения при хронических эрозиях желудка // Клин. мед. — 2003. — № 6. — С. 37–42.

Маев И.В., Казюлин А.Н., Кучерявый Ю.А., Черемушкин С.В. Особенности состояния микроциркуляции в слизистой желудка и функциональные нарушения моторики верхнего отдела желудочно-кишечного тракта при хронических эрозиях желудка. Материалы III терапевтического форума «Актуальные вопросы диагностики, лечения профилактики наиболее распространенных заболеваний внутренних органов». — Тюмень, 2002. — С. 72–73.

Маев И.В., Нефедова Ю.В., Вьючнова Е.С., Нефедова Е.А. Использование иммунокорректоров в лечении хронических эрозий желудка // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1998. — № 4. — С. 33–38.

Маев И.В., Салова Л.М., Самсонов А.А., Андреев Н.Г. Дуоденогастральный рефлюкс у больных хроническим гастритом: Учебно-методическое пособие. — М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2001. — 48 с.

Маев И.В., Самсонов А.А. Болезни ДПК. — М.: МЕДпресс-информ, 2005. — 512 с.

Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н., Кочетов С.А. Эволюция представлений о диагностике и лечении инфекции *Helicobacter pylori* (по материалам консенсуса Маастрихт IV, Флоренция, 2010) // Вестн. практического врача. Спецвыпуск. — 2012. — № 1. — С. 23–30.

Маев И.В., Самсонов А.А., Подгорбунских Е.И., Вьючнова Е.С. Опыт использования коллоидного субцитрата висмута в современной эрадикационной терапии ЯБДПК, ассоциированной с *Helicobacter pylori* // Педиатрия: Журнал им. Г.Н. Сперанского. — 2002. — № 2. — С. 76–80.

Маев И.В., Цуканов В.В., Третьякова О.В., и др. Терапевтические аспекты лечения язвенных кровотечений // Фарматека. — 2012. — № 2(235). — С. 56–59.

Малов Ю.С. К вопросу о патогенезе и классификации ЯБ. Развитие идей академика В.Х. Василенко в современной гастроэнтерологии: Материалы науч. конф. — М., 1993. — Т. 1. — С. 232–233.

Малов Ю.С. Некоторые аспекты этиологии и патогенеза язвенной болезни // Клин. мед. — 1993. — № 1. — С. 55–61.

Масевич Ц.Г., Зюсс Б.А. Геморрагический гастрит // Клин. мед. — 1975. — № 1. — С. 56–60.

Медведев В.Н., Кнышев Ю.Ф., Орловский В.Ф. Взаимосвязь пилорических хеликобактерий с активностью антрального гастрита, гастродуоденита // Клин. мед. — 1991. — Т. 69, № 10. — С. 67–70.

Минушкин О.Н., Елизаветина Г.А. Антациды в современной терапии кислотозависимых заболеваний // Consilium Medicum. — 2003. — Прил. — № 2. — С. 7–10.

Минушкин О.Н., Елизаветина Г.А., Чорбинская С.А. Оценка критериев формирования группы наблюдения среди лиц с факторами высокого риска ульцерогенеза в условиях поликлиники // Тер. арх. — 1991. — Т. 63, № 2. — С. 120–123.

Минушкин О.Н., Зверков И.В., Елизаветина Г.А., Масловский Л.В. Язвенная болезнь (учебное пособие для врачей). — М., 1995. — 152 с.

Минушкин О.Н., Литвищенко Ю.Ф., Дигилова Н.Д., и др. Современные аспекты антацидной терапии / Под ред. О.Н. Минушкина. — М., 1998.

Мозговой С.И., Яковлева Э.В., Лининг Д.А., Кононов А.В. Кишечная метаплазия слизистой оболочки желудка: классификация, методика детекции и сложности гистопатологической интерпретации с позиций современной практической гистохимии // Экспер. и клин. гастроэнтерол. — 2004. — № 1 (внеочеред. вып.). — С. 114–125.

Москалев А.В. Механизмы формирования хронических эрозий желудка. Подходы к прогнозированию и лечению: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — СПб., 1999. — 40 с.

Мунов А.Ю. Нарушение желчеобразующей и желчевыделительной функции печени у больных язвенной болезнью ДПК: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2007. — 23 с.

Мюллер-Лисснер Ш.А. Опыт использования сукральфата в профилактике язвы желудка, ДПК, стрессовой язвы и гастроэзофагеального рефлюкса // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1999. — № 6. — С. 25–27.

Новикова А.В., Газизова Р.Р., Шершевская А.Я., и др. Возрастные характеристики иммунных реакций при хроническом гастрите // Арх. пат. — 1995. — Т. 57, № 12. — С. 61–64.

Пасечников В.Д. Ключи к выбору оптимального ингибитора протонной помпы для терапии кислотозависимых заболеваний // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2004. — № 3. — С. 32–40.

Пиманов С.И. Ультразвуковая диагностика дуоденогастрального рефлюкса // Тер. арх. — 1991. — № 2. — С. 42–44.

Полоус Ю.М., Ройтюк Н.Н., Гройсман С.Д. Значение периодической моторной деятельности желудка и ДПК в клинической картине и комплексном лечении больных хроническим бескаменным холециститом // Врач. дело. — 1996. — № 3. — С. 63–65.

Помелов В.С., Барамидзе Г.Г. Диагностика, профилактика и лечение послеоперационного рефлюкс-гастрита // Хирургия. — 1994. — № 5. — С. 32–35.

Попович Ф.А. Морфофункциональная организация микроциркуляторного русла желудка человека: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1980.

Радбиль О.С., Вайнштейн С.Г. Некоторые соображения по поводу вечно старых и вечно новых проблем ЯБ // Клин. мед. — 1972. — № 3. — С. 138–141.

Радев Д. Патогенез рефлюкс-гастрита // Тер. арх. — 1992. — № 2. — С. 141–144.

Рекомендации по диагностике *Helicobacter pylori* у больных язвенной болезнью и методам их лечения // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 1998. — № 1. — С. 105–107.

Рекомендации по диагностике и лечению ЯБ / Сост.: В.Т. Ивашкин, А.А. Шептулин, Е.К. Баранская, и др. — М., 2002. — 30 с.

Решетиллов Ю.И. Изменение внутриполостного давления в желудке и двенадцатиперстной кишке при разных типах моторики // Тер. арх. — 1990. — Т. 62, № 2. — С. 46–48.

Рысс Е.С., Фишзон-Рысс Ю.И. О механизмах происхождения дуоденальной язвы: Обзор // Клин. мед. — 1990. — Т. 68, № 3. — С. 17–21.

Рысс С.М., Рысс Е.С. Язвенная болезнь. — Л.: Медицина, 1968. — 296 с.

Саблин О.А. Рефлюкс-гастрит: клинические, функциональные и морфологические особенности: Дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2000. — 158 с.

Самсонов В.А. Язвенная болезнь. — Петрозаводск: Медицина, 1975. — 264 с.

Случай гигантской язвы желудка у больного с атеросклеротической аневризмой брюшного отдела аорты // Перспективные проблемы в гастроэнтерологии / Е.А. Санкина, А.А. Шептулин, О.А. Бокерия, и др. — М., 1994. — Т. 3. — С. 26–28.

Сперанская И.Е., Арбузова В.Г. Патогенетические особенности развития гастродуоденальных язв у больных с недостаточностью кровообращения различных стадии // 18-й Всесоюзный съезд терапевтов: Тезисы докладов. — М., 1981. — С. 369–371.

Способность антацидов адсорбировать и нейтрализовать белки, секретируемые *H. pylori*. / A. Tarnawski et al. // Digestion. — 1999. — Т. 60. — С. 449–455 (пер. М.И. Секачевой. Consilium Medicum. — 2004. — Прил. — № 3. — С. 3–4).

Стандарты диагностики и терапии кислотозависимых заболеваний, в том числе и ассоциированных с *Helicobacter pylori* (Третье Московское совещание 4 февраля 2005 г.). V Съезд научного общества гастроэнтерологов России // Экспер. и клин. гастроэнтерол. — 2005. — № 3. — С. 1–3.

Стражеско Н.Д. Патогенез ЯБ. Труды 13-го Всесоюзного съезда терапевтов. — Л., 1949. — С. 51–60.

Упницкий А.А. Современные возможности применения париета (рабепразола) в гастроэнтерологии // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2006. — № 5. — С. 59–64.

Фишзон-Рысс Ю.И., Рысс Е.С. Гастродуоденальные язвы. — Л.: Медицина, 1978. — 232 с.

- Фролькис А.В. Функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта. — М.: Медицина, 1991. — 222 с.
- Циммерман Я.С. Хроническая дуоденальная непроходимость // Клиническая медицина. — 1988. — № 6. — С. 132–140.
- Циммерман Я.С. Диагностика и комплексное лечение основных гастроэнтерологических заболеваний. — Пермь, 2003. — 288 с.
- Циммерман Я.С. Современные взгляды на патогенез ЯБ // Актуальные вопросы заболеваний внутренних органов. — Пермь, 1981. — С. 27–28.
- Циммерман Я.С. Хронический гастрит и язвенная болезнь (Очерки клинической гастроэнтерологии). Выпуск первый. — Пермь: Перм. гос. мед. академия, 2000. — 256 с.
- Циммерман Я.С., Ведерников В.Е. Хронические гастродуоденальные эрозии: клиничко-патогенетическая характеристика, классификация, дифференцированное лечение // Клиническая медицина. — 2001. — Т. 79, № 6. — С. 30–36.
- Циммерман Я.С., Кочурова И.А., Владимирский Е.В. Физиотерапевтическое лечение ЯБ желудка и ДПК // Клиническая медицина. — 2003. — № 7. — С. 8–15.
- Цодиков Г.В. Механизм и диагностика повреждений желудка, возникающих при лечении противоревматическими препаратами (клиничко-морфологическое и экспериментальное исследование): Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1978.
- Черногорова М.В., Белоусова Е.А., Златкина А.Р. Язвенная болезнь желудка и ДПК: лечение и наблюдение в поликлинике // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2001. — Т. 15, № 5. — Публ. 153. — С. 43.
- Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2003 г. — М., 2004. — 195 с.
- Шамхалов Э.М., Орлов В.А. Влияние комплексной терапии и гипербарической оксигенации на моторно-секреторную функцию и микроциркуляцию стенки желудка и ДПК у больных с дуоденальными язвами // 4-й Всесоюз. съезд гастроэнтерологов. — М.; Л., 1990. — С. 645–646.
- Шептулин А.А. Ненаркотические анальгетики и нестероидные противовоспалительные средства и эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки желудка // Клиническая медицина. — 1999. — № 2. — С. 12–16.
- Шептулин А.А. Современные возможности лечения и профилактики НПВП-индуцированной гастропатии // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2006. — № 1. — С. 15–19.
- Шептулин А.А. Язвенная болезнь — расширять ли показания к хирургическому лечению? // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2003. — № 5. — С. 4–6.
- Шептулин А.А. Гастропатия, связанная с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов: факторы риска, лечение, профилактика // Клиническая перспектива в гастроэнтерол., гепатол. — 2001. — № 1. — С. 27–31.
- Шульпекова Ю.О., Ивашкин В.Т. Антациды и их место в лечении панкреатита // РМЖ, приложение — Болезни органов пищеварения. — 2004. — № 2. — С. 53–56.
- Шербаков П.Л., Вартапетова Е.Е., Нижевич А.А., и др. Эффективность и безопасность применения висмута трикалия дицитрата (Де-Нол) у детей // Клиническая фармакология и терапия. — 2005. — № 14. — С. 41–44.
- Яковенко А.В., Григорьев П.Я., Яковенко Э.П., и др. Четырехкомпонентные висмут содержащие схемы — терапия первого выбора для эрадикации *Helicobacter pylori* инфекции // Экспер. и клин. гастроэнтерол. — 2003. — № 5. — С. 13–14.

Ярема И.В., Уртаев Б.М., Ковальчук Л.А. Хирургия ЯБ желудка: руководство для врачей. — М.: Медицина, 2004. — С. 112–114.

Abbas A.K., Murphy K.M., Sher A. Functional diversity of helper T Lymphocytes // *Nature*. — 1996. — Vol. 383. — P. 787–793.

Adachi K., Katsube T. et al., CYP2C19 genotype status and intragastric pH during dosing with lansoprasole or rabeprazole // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2000. — Vol. 14. — P. 1259–1266.

Adami H.O., Bergstrom R., Nyren O. Is duodenal ulcer really a psychosomatic disease? A population-based case-control study // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1987. — Vol. 22. — P. 889.

Ahlstedt I., Lindholm C., Lonroth H. et al. Role of local cytokines in increased gastric expression of the secretory component in *Helicobacter pylori* infection // *Infect. Immun.* — 1998. — Vol. 67. — P. 4921–4925.

Ainsworth M.A., Hogan D.L., Koss M.A., Isenberg J.I. Cigarette smoking inhibits acid-stimulated duodenal mucosal bicarbonate secretion // *Ann. Intern. Med.* — 1993. — Vol. 119. — P. 882.

Alain B.B., Wang Y.J. Cushing's ulcer in traumatic brain injury // *Chin. J. Traumatol.* — 2008. — Vol. 11. — P. 114–119.

Allen A., Hutton D, McQueen S, Garner A. Dimensions of gastroduodenal surface pH gradients exceed those of adherent mucus gel layers // *Gastroenterology*. — 1983. — Vol. 85. — P. 463.

Allen A., Carroll N.J.H. Adherent and soluble mucus in the stomach and duodenum // *Dig. Dis. Sci.* — 1985. — Vol. 30. — P. 55–62.

Alsolaiman M.M., Bakis G., Nazzer T. et al. Five years of complete remission of gastric diffuse large B cell lymphoma after eradication of *Helicobacter pylori* infection // *Gut*. — 2003. — Vol. 52. — P. 507–509.

Andersson T., Bredberg E. Sunzel M. Pharmacokinetics (PK) and effect on pentagastrin stimulated peak acid output (POA) of omeprazole and its 2 optical isomers, S-omeprazole/esomeprazole and R-omeprazole // *Gastroenterology*. — 2000. — Vol. 118. — P. 1210.

Annibale B., Aprile M.R., D'Ambra G., et al. Cure of *Helicobacter pylori* infection in atrophic body gastritis patients does not improve mucosal atrophy but reduces hypergastrinemia and its related effects on body ECL-cell hyperplasia // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2000. — Vol. 14. — P. 625–634.

Annibale B., Di Giulio E., Caruana P. et al. The long-term effects of cure of *Helicobacter pylori* infection on patients with atrophic body gastritis // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2002. — Vol. 16. — P. 1723–1731.

Appelmek B.J., Fuller G., Claeys D. et al. Bugs on trial: case of *Helicobacter pylori* and autoimmunity // *Immunol. Today*. — 1998. — Vol. 19. — P. 296–299.

Asaka M., Kato M., Kudo M. et al. Relationship between *Helicobacter pylori* infection, atrophic gastritis and gastric carcinoma in a Japanese population // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 1995. — Vol. 7 (Suppl.). — P. 7–10.

Aschoff L. Ueber die mechanische Momente in der pathogenese des runden Magengeschwurs // *Dtsch. Med. Wochenschr.* — 1912. — Bd 11. — S. 494–496.

Azuma T., Ito S., Sato F. et al. The role of the HLA-DQA1 gene in resistance to atrophic gastritis and gastric adenocarcinoma induced by *Helicobacter pylori* infection // *Cancer*. — 1998. — Vol. 82. — P. 1013–1018.

Baisley K., Tejura B., Morocutti A. et al. Rabeprazole 10 mg is equivalent to esomeprazole 20 mg in control of gastric pH in healthy volunteers // *Am. J. Gastroenterol.* — 2001. — Vol. 96(Suppl.). — P. 148.

Bamford K.B., Hunt R., MuSler M., Ernst P.B. Gastric T cells and *H. pylori*: regulation of pathogenesis and prevention // *The Immunobiology of H. pylori: From Pathogenesis to Prevention* / Eds. P.B. Ernst, P. Michetti, P.D. Smith. — Philadelphia; New York; Lippincott-Raven Publishers, 1997. — P. 227–236.

Banarjee S., El Omar E., Mowat A. et al. Sucralfate suppresses *H. pylori* infection and reduces gastric acid secretion by 50% in DU patients // *Gut*. — 1994. — Vol. 35 (Suppl. 2). — P. 35.

Bardhan K. Intermittent and on-demand use of proton pump inhibitors in the management of symptomatic gastroesophageal reflux disease // *Am. J. Gastroenterol.* — 2003. — Vol. 81. — P. 40–48.

Bardhan K. Д. Язва ДПК. Современные терапевтические взгляды. — Копровница, 1979. — С. 10–14.

Barer M.R., Elliott T.S.J., Berkeley D. Cytopathic effects of *Campylobacter pylori* urease // *J. Clin. Pathol.* — 1988. — Vol. 41. — P. 597–599.

Barkun A.N., Bardou M., Kuipers E.J. et al. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding // *Ann. Intern. Med.* — 2010. — Vol. 152, N 2. — P. 101–13.

Barnard J., Beauchamp R., Russell W., Dubois R. Epidermal growth factor-related peptides and their relevance to gastrointestinal pathophysiology // *Gastroenterology*. — 1995. — Vol. 108. — P. 564.

Bartle W.R., Gupta A.K., Lazor J. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and gastrointestinal bleeding. A case-control study // *Arch. Intern. Med.* — 1986. — Vol. 146. — P. 2365.

Bastlein C.H., Decking R., Voeth C.H., Ottenjann R. Giant brunneroma of the duodenum // *Endoscopy* — 1988. — Vol. 20. — P. 154.

Bateson M.C. Cigarette smoking and *Helicobacter pylori* infection // *Postgrad. Med. J.* — 1993. — Vol. 69. — P. 41.

Bauditz J., Ortner M., Bierbaum M. et al. Production of IL-12 in gastritis related to infection with *Helicobacter piflori* // *Clin. Exp. Immunol.* — 1999. — Vol. 117. — P. 316–323.

Bergman M., Gianfranco Del Prete, Yvette van Kooyk, Ben Appelmelk. *Helicobacter pilory* phase variation, immune modulation and gastric autoimmunity // *Nat. Rev. Microbiol.* — 2006. — Vol. 4. — P. 151–159.

Bergmann G. *Functionelle Pathologie*. — Berlin, 1932.

Blaser M.J. Hypotheses on the pathogenesis and natural history of *Helicobacter pylori*-induced inflammation // *Gastroenterology*. — 1992. — Vol. 102. — P. 720–727.

Bloom B.S. Cross-national changes in the effects of peptic ulcer disease // *Ann. Intern. Med.* — 1991. — Vol. 114. — P. 558.

Bode G., Vergani G. *Helicobacter pylori* stimulates proliferation of Morris hepatoma (Mil I CI 7795) cells // *Acta Gastroenterol. Belg.* — 1993. — Vol. 56. — P. 69.

Bresnick W.H., Rask-Madsen C., Hogan D.L. et al. The effect of acute emotional stress on gastric acid secretion in normal subjects and duodenal ulcer patients // *J. Clin. Gastroenterol.* — 1993. — Vol. 17. — P. 117.

Breuer T., Malaty H.M., Graham D.Y. The epidemiology of *H. pylori*-associated, gastroduodenal disease // *The immunobiology of H. pylori: from pathogenesis to prevention* / Eds P.B. Ernst, P. Michetti, P.D. Smith. — Philadelphia; New York: Lippincott-Raven Publishers, 1997: 1–14.

Brooks P. Use and benefits of nonsteroidal anti-inflammatory drugs // *Am. J. Med.* — 1998. — Vol. 104, N 3A. — P. 96–136.

Brown P., Salmon P.R., Burwood R.J. et al. The endoscopic, radiological, and surgical findings in chronic duodenal ulceration // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1978. — Vol. 13. — P. 557.

Brzozowski T., Konturek B.C, Kwiecien S. et al. Role of central and peripheral ghrelin in gastro protection against acute gastric lesions // *Gut.* — 2003. — Vol. 52(Suppl. VI). — P. 35–173.

Burget D.W., Chiverton K.D., Hunt R.H. Is there an optimal degree of acid suppression for healing of duodenal ulcers? A model of the relationship between ulcer healing and acid suppression // *Gastroenterology.* — 1990. — Vol. 17. — P. 345–351.

Buscaglia J., Kalloo A.N., Choti M. et al. Peptic ulcer disease // *Digestive Disease Library.* www.hopkinsgi.org. 2008.

Camargo M.C., Yopez M.C., Ceron C. et al. Age at acquisition of *Helicobacter pylori* infection: Comparison of two areas with contrasting risk of gastric cancer // *Helicobacter.* — 2004. — Vol. 9. — P. 262–270.

Camillery M., Brown M.L, Malagelada J.R. Relationship between impaired gastric emptying and abnormal gastrointestinal motility // *Gastroenterology.* — 1986. — Vol. 91, N 1. — P. 94.

Cannon W. *The Mechanical Factors of Digestion.* — London, 1911.

Carrick J., Lee A., Hazell S. et al. *Campylobacter pylori*, duodenal ulcer, and gastric metaplasia: possible role of functional heterotopic tissue in ulcerogenesis // *Gut.* — 1989. — Vol. 30. — P. 790.

Caruso M.L., Fucci L. Histological identification of *Helicobacter pylori* in early and advanced gastric cancer // *J. Clin. Gastroenterol.* — 1990. — Vol. 12. — P. 601–602.

Chan F.K., Sung J.J., Chung S.C. et al. Randomised trial of eradication of *Helicobacter pylori* before non-steroidal anti-inflammatory drug therapy to prevent peptic ulcer // *Lancet* — 1997. — Vol. 350. — P. 975–979.

Chan F.K.L., Lau J.Y.W. Peptic ulcer disease. In: Feldman M., Friedman L.S., Brandt L.J., eds. *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease.* 10th ed., Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier, 2015.

Chang C.S., Yang C.Y., Wong F.N. et al. The effect of intragastric activity on *Helicobacter pylori* eradication with bismuth-metronidasole-amoxicillin // *Hepatogastroenterology.* — 1999. — Vol. 46. — P. 2713–2717.

Cheli R., Nicolo G., Bovero E., et. al. Epidemiology and etiology of «autonomous» nonspecific duodenitis // *J. Clin. Gastroenterol.* — 1994. — Vol. 18, N 3. — P. 200–205.

Chen M.C., Olson C., Tanner M., Soll A.H. Apical EGF/TGF α receptors mediate enhanced resistance of gastric mucosal cell monolayers to apical acidification // *Gastroenterology.* — 1991. — Vol. 100A (abst).

Christensen A., Bousfield R., Christiansen J. Incidence of perforated and bleeding peptic ulcers before and after the introduction of H₂-receptor antagonists // *Ann. Surg.* — 1988. — Vol. 207. — P. 4.

Chugh T. Peptic ulcer disease // *J. Biol. Med.* — 2011. — N 1. — P. 13–22.

Claeys D., Faller G., Appelmelk B.J. et al. The gastric H⁺,K⁺-ATPase is a major autoantigen in chronic *Helicobacter pylori* gastritis with body mucosa atrophy // *Gastroenterology.* — 1998. — Vol. 115. — P. 340–347.

Cloud M.L., Enas N., Humphries T.J., Bassion S. and the Rabeprazole Study Group. Results of three placebo-controlled dose-response clinical trails in duodenal ulcer, gastric ulcer and gastroesophageal reflux disease // *Dig. Dis. Sci.* — 1998. — Vol. 43. — P. 993–1000.

Coelho L.J., Moretzsohn L.D., Vieira W.L. et al. New once daily, highly effective rescue triple therapy after multiple *Helicobacter pylori* treatment failures: a pilot study // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2005. — Vol. 21, N 6. — P. 783–787.

- Cohen S., Booth G.H.J. Gastric acid secretion and lower esophageal-sphincter pressure in response to coffee and caffeine // *N. Engl. J. Med.* — 1975. — Vol. 293. — P. 897.
- Collen M.J., Stanczak V.J., Ciarleglio C.A. Refractory duodenal ulcers (nonhealing duodenal ulcers with standard doses of antisecretory medication) // *Dig. Dis. Sci.* — 1989. — Vol. 34. — P. 233.
- Conn H.O., Blitzer B.L. Nonassociation of adrenocorticosteroid therapy and peptic ulcer // *N. Engl. J. Med.* — 1976. — Vol. 294. — P. 473.
- Conn H.O., Poynard Y. Corticosteroids and peptic ulcer: meta-analysis of adverse events during steroid therapy // *J. Intern. Med.* — 1994. — Vol. 236. — P. 619.
- Correa P. A human model of gastric carcinogenesis // *Cancer Res.* — 1988. — Vol. 48. — P. 3554–3560.
- Correa P. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: state of the art // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* — 1996. — Vol. 5. — P. 477–481.
- Correa P. The biological model of gastric carcinogenesis // *IARC Sci. Publ.* — 2004. — Vol. 157. — P. 301–310.
- Correa P., Fontham E.T.H., Bravo J.C. et al. Chemoprevention of gastric dysplasia: randomised trial of antioxidant supplements and anti-*Helicobacter pylori* therapy // *J. Natl Cancer Inst.* — 2000. — Vol. 92. — P. 1881–1888.
- Correa P., Haenszel W., Cuello C. et al. Gastric precancerous process in a high-risk population: cohort follow-up // *Cancer Res.* — 1990. — Vol. 50. — P. 4737–4740.
- Covacci A., Telford J.L., Del Giudice G. et al. *Helicobacter pylori* virulence and genetic geography // *Science.* — 1999. — Vol. 284. — P. 1328–1333.
- Cover T.L., Berg D.E., Blaser M.J. VacA and the Cag pathogenicity of *H. pylori* // *The Immunobiology of H. pylori: From Pathogenesis to Prevention* / Eds. P.B. Ernst, P. Michetti, P.D. Smith. — Philadelphia; New York: Lippincott-Raven Publishers, 1997. — P. 75–90.
- Crabtree J.A. Virulence factors of *H. pylori* and their effect on chemokine production // *The Immunobiology of H. pylori: From Pathogenesis to Prevention* / Eds. P.B. Ernst, P. Michetti, P.D. Smith. — Philadelphia; New York: Lippincott-Raven Publishers, 1997. — P. 101–112.
- Crean G.P., Spiegelhalter D.J. Symptoms of peptic ulcer // *Peptic Ulcer Disease* / Eds F.P. Brooks, S. Cohen, R.D. Soloway. — New York: Churchill Livingstone, 1985.
- Cruveilhier J. *Maladie de l'estomac. Atlas l'anatomie pathologique du corps humain.* — Paris, 1829–1835.
- Cryer B., Lee E., Feldman M. Factors influencing gastroduodenal mucosal prostaglandin concentrations: roles of smoking and aging // *Ann. Intern. Med.* — 1992. — Vol. 116. — P. 636.
- Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht Consensus Report // *Gut.* — 1997. — Vol. 41. — P. 8–13.
- Danesh J. *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer: systematic review of the epidemiological studies // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 1999. — Vol. 1. — P. 851–856.
- de Leest H., Steen K., Lems W. et al. Eradication of *Helicobacter pylori* has no beneficial effect for prevention of peptic ulcers in patients with long-term NSAID treatment: a randomized, double blind placebo controlled trial // *Gastroenterology.* — 2004. — Vol. 126. — P. 611.
- De Leest H.T.J.I., Steen K.K.S., Lems W.F. et al. Eradication of *Helicobacter pylori* does not reduce the incidence of gastroduodenal ulcers in patients on long-term NSAID treatment // *Gut.* — 2004. — Vol. 53(Suppl. VI). — P. 119.

- Delcour J. Bacteria. The Convention on Biological Diversity. <http://www.biodiv.org/convention>
- Dent J. Review article: pharmacology of esomeprazole // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2003. — Vol. 17(Suppl. 1). — P. 5–9.
- Di T.A., Xiang Z., Bugnoli M. et al. *Helicobacter pylori* specific CD4⁺ T-cell clones from peripheral blood and gastric biopsies // *Infect. Immunol.* — 1995. — Vol. 63. — P. 1102–1106.
- Dragstedt L.R. Gastrin and peptic ulcer // *Arch. Surg.* — 1965. — Vol. 91. — P. 1005–1010.
- Dragstedt L.R. Pathogenie l'ulcere peptique gastroduodenal // *Lyon Chir.* — 1960. — Vol. 56, N 1. — P. 5–14.
- Dragstedt L.R. The pathogenesis of duodenal and gastric ulcer // *Am. J. Surg.* — 1978. — Vol. 136. — P. 286–301.
- Dragstedt L.R., Woodward E.R. Gastric stasis, a cause of gastric ulcer // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1970. — Vol. 5 (Suppl. 6). — P. 243.
- Drolet B., Rousseau G., Daleau P. et al. Domperidone should not be considered a no-risk alternative to cisapride in the treatment of gastrointestinal motility disorders // *Circulation.* — 2000. — Vol. 102. — P. 1883–1885.
- Drumm B., Perez-Perez G.I., Blaser M.J., Sherman P.M. Intrafamilial clustering of *Helicobacter pylori* infection // *N. Engl. J. Med.* — 1990. — Vol. 322. — P. 359.
- Dubois A.N., Fiala L.M., Heman-Ackah E.S. et al. Natural gastric infection with *Helicobacter pylori* in monkeys: a model for spiral bacteria infection in humans // *Gastroenterology.* — 1994. — Vol. 106. — P. 1405.
- Eaton K.A., Brooks A. L. Morgan D.R. Essential role of urease in pathogenesis of gastritis induced by *Helicobacter pylori* in gnotobiotic piglets // *Infect. Immun.* — 1991. — Vol. 59. — P. 2470–2475.
- Eidt S., Stolte M. Prevalence of intestinal metaplasia in *Helicobacter pylori* gastritis // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1994. — Vol. 29. — P. 607–610.
- Elizalde J., Mendez A., Gomez J. et al. Gastric mucosal blood flow changes in *Helicobacter pylori* infection and NSAID-induced gastric injury // *Helicobacter.* — 2003. — Vol. 8. — P. 124–131.
- El-Omar E.M., Penman I.D., Ardill J.E. et al. *Helicobacter pylori* infection and abnormalities of acid secretion in patients with duodenal ulcer disease // *Gastroenterology.* — 1995. — Vol. 109. — P. 681.
- Enright S.M., O'Beirne H.A. A survey of stress ulcer prophylaxis in intensive care units in the UK // *Anaesthesia.* — 2007. — Vol. 62. — P. 421–422.
- Enystrand L., Scheynius A., Pahlson C. et al. Association of *Campylobacter pylori* with induced expression of class II transplantation antigens on gastric epithelial cells // *Infect. Immunol.* — 1989. — Vol. 57. — P. 827–832.
- Eysselein V.E., Kovacs T.O.G., Kleibeuker J.H. et al. Regulation of gastric acid secretion by gastrin in duodenal ulcer patients and healthy subjects // *Gastroenterology.* — 1992. — Vol. 102. — P. 1142.
- Fan X., Crowe S.E., Behar S. et al. The effect of class II major histocompatibility complex expression on adherence of *Helicobacter pylori* and induction of apoptosis in gastric epithelial cells: a mechanism for T-helper cell type 1-mediated damage // *J. Exp. Med.* — 1998. — Vol. 187. — P. 1659–1669.
- Feil W., Klimesch S., Karner P. et al. Importance of an alkaline microenvironment for rapid restitution of the rabbit duodenal mucosa in vitro // *Gastroenterology.* — 1989. — Vol. 97. — P. 112.

Feldman M., Burton M.E. Histamine₂-receptor antagonists. Standard therapy for acid-peptic diseases (part 2) // N. Engl. J. Med. — 1990. — Vol. 323. — P. 1749.

Ferrero R.L., Kansau I.N., Lahigne A. Virulence factors produced by *H. pylori* // The Immunobiology of *H. pylori*: From Pathogenesis to Prevention // Eds. P.B.Ernst, P. Michetti, P.D. Smith. — Philadelphia; New York: Lippincott-Raven Publishers, 1997. — P. 29–46.

Fich A., Goldin E., Zimmerman J., Rachmilewitz D. Calendar variations in the frequency of endoscopically diagnosed duodenal ulcer in Israel // J. Clin. Gastroenterol. — 1988. — Vol. 10. — P. 380.

Fichman S., Niv Y. Histological changes in the gastric mucosa after *Helicobacter pylori* eradication // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2004. — Vol. 16, N 11. — P. 1183–1188.

Fitton A., Wiseman L. Pantoprazole: a review of its pharmacological properties and therapeutic use in acid-related disorders // Drugs. — 1996. — Vol. 51. — P. 460.

Folkman J. Clinical applications of research on angiogenesis // N. Engl. J. Med. — 1995. — Vol. 333. — P. 1757.

Forman D., Newell D.G., Fullerton F. et al. Association between infection with *Helicobacter pylori* and risk of gastric cancer: Evidence from a prospective investigation // BMJ. — 1991. — Vol. 302. — P. 1302–1305.

Franzin G., Musola R., Negri A. et al. Heterotopic gastric (fundic) mucosa in the duodenum // Endoscopy. — 1982. — Vol. 14. — P. 166.

Fraser G.M., Earnshaw P.M. The double-contrast barium meal: a correlation with endoscopy // Clin. Radiol. — 1983. — Vol. 34. — P. 121.

Futagarni S., Tkaghashi H., Norose Y., Kobayashi M. Systemic and local immune responses against *Helicobacter pylori* urease in patients with chronic gastritis: distinct IgA and IgG positive sites // Gut. — 1998. — Vol. 43. — P. 168–175.

Galligan J. Pharmacology of synaptic transmission in the enteric nervous system // Curr. Opin. Pharmacol. — 2002. — Vol. 2. — P. 623–629.

Gang Y., Gunasena H., Reyes V.E. The role of gastric epithelium in local T cell activation // The Immunobiology of *H. pylori*: From Pathogenesis to Prevention / Eds. P.B. Ernst, P. Michetti, P.O. Smith. — Philadelphia; New York: Lippincott-Raven Publishers, 1997. — P. 153–166.

Garcia Rodriguez L.A., Jick H. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs // Lancet. — 1994. — Vol. 343. — P. 769.

Genta R.M. Can atrophic gastritis be diagnosed in the presence of *Helicobacter pylori* infection? // *Helicobacter pylori*. Basic Mechanisms to Clinical Cure / Eds R.H. Hunt, G.N.J. Tytgat. — Dordrecht; Boston; London: Kluwer Academic Publishers, 2000.

Gisbert J.P., Gonzales L., Calvet X. et al. Proton pump inhibitor, clarithromycin and either amoxicillin or nitroimidazole: a meta-analysis of eradication of *Helicobacter pylori* // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2000. — Vol. 14. — P. 1319–1328.

Gisbert J.P., Gonzalez L., Calvet X. Systematic review and meta-analysis: proton pump inhibitor vs. ranitidine bismuth citrate plus two antibiotics in *Helicobacter pylori* eradication // Helicobacter. — 2005. — Vol. 10. — P. 157–171.

Goldenberg M.M., Honkomp L.J., et al. Protective effect of Pepto-Bismol liquid on the gastric mucosa of rats // Gastroenterology. — 1975. — Vol. 69, N 3. — P. 636–640.

Goodman L.S., Gilman A., Brunton L.L. et al. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 12th ed. — New York: McGraw-Hill, 2011.

Goodwin C.S., Armstrong J.A., Cyilvers T. Transfer. *Campylobacter pylori* and *Campylobacter mustelae* to *Helicobacter gen. nov.* as *Helicobacter pylori* comb. nov. and *Helicobacter mustelae* comb. nov., respectively // *Int. J. Syst. Bacteriol.* — 1989. — Vol. 39. — P. 397–405.

Goodwin C.S., Worsley B.W. Microbiology of *Helicobacter pylori* // *Gastroenterol. Clin. North Am.* — 1993. — Vol. 22. — P. 5.

Graham D.Y. Complications of peptic ulcer disease and indications for surgery // *Gastrointestinal Disease. Pathophysiology, Diagnosis, Management* / Eds M.H. Sleisenger, J.S. Fordtran. — Philadelphia: W.B. Saunders, 1989.

Gregory M.A., Moshal M.G., Spitaels J.M. Changes in the villous epithelial cells adjacent to duodenal ulcers during the process of healing // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1982. — Vol. 17. — P. 441.

Griffin M.R. Epidemiology of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastrointestinal injury // *Am. J. Med.* — 1998. — Vol. 104, N 3A. — P. 23–29.

Grinevich V.B., Uspenskii Iu.P., Shabanova G., Sherbina N.N. [Characteristics of non-*Helicobacter pylori* ulcer disease] // *Ter. Arkh.* — 2002. — Vol. 74, N 20. — P. 24–27.

Guth P., Hall P. Microcirculatory and mast cell changes in restraint-induced gastric ulcer // *Gastroenterology.* — 1966. — Vol. 50. — P. 562–570.

Hallerback B. Assessment of quality of life among patients with suspected duodenal ulcer // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1993. — Vol. 199. — P. 32–33.

Hamlet A., Olbe L. The influence of *Helicobacter pylori* infection on postprandial duodenal acid load and duodenal bulb pH in humans // *Gastroenterology.* — 1996. — Vol. 111. — P. 391.

Harris A.W., Gummett P.A., Misiewicz J.J., Baron J.H. Eradication of *Helicobacter pylori* in patients with duodenal ulcer lowers basal and peak acid outputs to gastrin releasing peptide and pentagastrin // *Gut.* — 1996. — Vol. 35. — P. 663.

Harris A.W., Gummett P.A., Walker M.M. et al. Relation between gastric acid output, *Helicobacter pylori*, and gastric metaplasia in the duodenal bulb // *Gut.* — 1996. — Vol. 39. — P. 513–520.

Harris P., Smith P.D. The role of the mononuclear phagocyte in *H. pylori*-associated infection // *The Immunobiology of H. pylori: From Pathogenesis to Prevention* / Eds. P.B. Ernst, P. Michetti, P.D. Smith. — Philadelphia; New York: Lippincott-Raven Publishers, 1997. — P. 127–138.

Hartz R.A., Meimarajis G., Bayerdorfler E. et al. Characterization of lymphocytic infiltrates in *Helicobacter pylori*-associated gastritis // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1996. — Vol. 31. — P. 222–228.

Hasegava H. Duodenogastric reflux and gastric cancerogenesis in rats // *Nippon Shokakibyō Gakkai Zasshi.* — 1991. — Vol. 88, N 8. — P. 1517–1524.

Hemadeh Ghassan. Pathogenesis of *H. pylori* Infection, 2005. www.lsg.org/events/gastro2005.

Henry D., Robertson J. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and peptic ulcer hospitalization rates in New South Wales // *Gastroenterology.* — 1993. — Vol. 104. — P. 1083.

Herrmann L., Schwan D., Garner R. et al. *Helicobacter pylori* CagA encodes an essential Cd(II)-Zn(II)-Co(II) resistance factor influencing urease activity // *Mol. Microbiol.* — 1999. — Vol. 33. — P. 524–536.

Hersey S.J., Sachs G. Gastric acid secretion // *Phys. Rev.* — 1995. — Vol. 75. — P. 155.

Hida N., Shimoyama T.Jr., Nerille P. et al. Increased expression of IL-10 and IL-12 (p40) mRNA in *Helicobacter pylori* infected gastric mucosa: relation to bacterial cag status and peptic ulceration // J. Clin. Pathol. — 1999. — Vol. 52. — P. 658–664.

Hoedemaeker P.J. Heterotopic gastric mucosa in the duodenum // Digestion. — 1970. — Vol. 3. — P. 165.

Hogan D.L., Rapier R.C., Dreilinger A. et al. Duodenal bicarbonate secretion: eradication of *Helicobacter pylori* and duodenal structure and function in humans // Gastroenterology. — 1996. — Vol. 110. — P. 705.

Hoyo M., Miwa H. et al. Pooled analysis on the efficacy of the second-line treatment regimens for *Helicobacter pylori* infection // Scand. J. Gastroenterol. — 2001. — Vol. 36, N 7. — P. 690–700.

Hoyo M., Miwa H., Ohkusa T. et al. Alteration of histological gastritis after cure of *Helicobacter pylori* infection // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2002. — Vol. 16. — P. 1923–1932.

Holt K.M., Isenberg J.I. Peptic ulcer disease: physiology and pathophysiology // HosP. Pract. (Off. Ed.). — 1985. — Vol. 20. — P. 89.

Holtmann G. et al. A randomised placebo-controlled trial of simeticone and cisapride for the treatment patients with functional dyspepsia // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2002. — Vol. 16, N 9. — P. 1641–1648.

Holtmann G., Talley N.J., Liebrechts T. et al. A Placebo-Controlled Trial of Itopride in Functional Dyspepsia // NEJM. — 2006. — Vol. 23. — N. 354. — P. 832–840.

Horn J. Review article: relationship between the metabolism and efficacy of proton pump inhibitors — focus on rabeprazole // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2004. — Vol. 6. — P. 11–19.

Horrocks J.C., De Dombal F.T. Clinical presentation of patients with dyspepsia. Detailed symptomatic study of 360 patients // Gut. — 1978. — Vol. 19. — P. 19.

Howden C.W. *H. pylori*-negative ulcers // AGA Postgraduate Course. — Orlando, 2003. — P. 49–58.

Hu W.H.C., Lam S.K., Ching C.K. et al. Omeprazole or sucralfate combined with clarithromycin and metronidazole in *Helicobacter pylori* eradication and ulcer healing // Proceedings of World Congresses of Gastroenterology. — Los Angeles, 1994. — Vol. 2. — P. 7–10.

Huang X., Lv B., Zhang S. et al. Itopride therapy for functional dyspepsia: a meta-analysis // World J Gastroenterol. — 2012. — Vol. 18. — N. 48. — P. 7371–7377.

Huang J.Q., Sridhar S., Hunt R.H. Role of *H. pylori* infection and non-steroidal antiinflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis // Lancet. — 2002. — Vol. 359. — P. 14–22.

Hudson N., Brydon W.G., Eastwood M.A. et al. Successful. *H. pylori* eradication incorporating a one-week antibiotic regimen // Aliment. Pharmacol. Ther. — 1995. — Vol. 9. — P. 47–50.

Ikeno T., Ota H, Sugiyama A., et. al. *Helicobacter pylori*- induced chronic active gastritis, intestinal metaplasia and gastric ulcer in Mongolian gerbils // Am. J. Pathol. — 1999. — Vol. 154, N 3. — P. 951–960.

Imanzadeh F., Sayyari A.A., Akbari M.R. Histopathology of the stomach mucosa after treatment for *Helicobacter pylori*: a multi-centric study // Gut. — 2004. — Vol. 53(Suppl. VI). — P. 292.

International Agency for Research on Cancer. Anonymous live flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. — Lyon, France: IARC, 1994. — Vol. 61. — P. 1–241.

Ito M., Haruma K., Kamada T. et al. *Helicobacter pylori* eradication therapy improves atrophic gastritis and intestinal metaplasia: a 5-year prospective study of patients with atrophic gastritis // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2002. — Vol. 16. — P. 1449–1456.

Iwanaga Y., Miyashita N., Morikawa K. et al. A novel water-soluble dopamine-2 antagonist with anticholinesterase activity in gastrointestinal motor activity. Comparison with domperidone and neostigmine // Gastroenterology. — 1990. — Vol. 99. — N. 2. — P. 401–408.

James A.H. Gastric epithelium in the duodenum of a patient with gastric hyperacidity // Proc. 2nd World Congr. Gastroenterol. — 1963. — Vol. 2. — P. 540.

Jiang B., Xing J.Z., Smaill F. et al. Replication-defective adenovirus infection reduces *Helicobacter felis* colonization in the mouse in a gamma interferon- and inter-leukin-12-dependent manner // Infect. Immunol. — 1998. — Vol. 67. — P. 4539–4544.

Joffe S.N., Primrose J. Pain provocation test in peptic duodenitis // Gastrointest. Endosc. — 1983. — Vol. 29. — P. 282.

Johansen A., Hansen O.H. Heterotopic gastric epithelium in the duodenum and its correlation to gastric disease and acid level // Acta Pathol. Microbiol. Scand. [A]. — 1973. — Vol. 81. — P. 676.

Johnson A.G., McDermott S.J. Lysolecithin: a factor in the pathogenesis of gastric ulceration? // Gut. — 1974. — Vol. 15. — P. 710.

Johnson D., Riff R., Perdomo C. et al. Rabeprazole: safety profile of a new proton pump inhibitor // Gastroenterology. — 1999. — Vol. 116. — P. 209.

Kakiuchi M., Saito T., Ohara N. et al. Pharmacological Evaluation of Itopride Hydrochloride with drug-induced arrhythmia // Jpn Pharmacol Ther. — 1997. — Vol. 25. — N. 3. — P. 822–827.

Kakiuchi M., Saito T., Ohara N. et al. Pharmacological Evaluation of Itopride Hydrochloride with drug-induced arrhythmia // Jpn Pharmacol Ther. — 1997. — Vol. 25. — N. 3. — P. 822–827.

Kaminishi M., Ochara T., Chiu M.L. et al. Severe gastric mucosal changes following vagotomy with duodenogastric reflux // J. Clin. Gastroenterol. — 1992. — Vol. 14. — P. 15–24.

Karttunen R., Karttunen T., Ekre H.P., Mac-Donald T.T. Interferon gamma and interleukin 4 secreting cells in the gastric antrum in *Helicobacter* positive and negative gastritis // Gut. — 1995. — Vol. 36. — P. 341–345.

Kelly S.M., Pitcher M.C., Farmery S.M., Gibson G.R. Isolation of *Helicobacter pylori* from feces of patients with dyspepsia in the United Kingdom // Gastroenterology. — 1994. — Vol. 107. — P. 1671.

Khulusi S., Badve S., Patel P. et al. Pathogenesis of gastric metaplasia of the human duodenum: role of *Helicobacter pylori*, gastric acid, and ulceration // Gastroenterology. — 1996. — Vol. 110. — P. 452.

Kim N., Lim S.H., Lee K.H. et al. Long-term effects of *Helicobacter pylori* eradication on intestinal metaplasia in patients with duodenal and benign gastric ulcers // Dig. Dis. Sci. — 2000. — Vol. 45. — P. 1754–1762.

Kimura S., Tanaka M. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in hemorrhagic erosive gastroduodenitis causing upper gastrointestinal bleeding // Gut. — 2004. — Vol. 53(Suppl. VI). — P. 201.

Kirk A.P., Dooley J.S., Hunt R.H. Peptic ulceration in patients with chronic liver disease // Dig. Dis. Sci. — 1980. — Vol. 25. — P. 756.

- Kim H., Seo J.Y., Kirn K.H. Inhibition of lipid per-oxidation, NF-kappa B activation and IL-8 production by rebamipide *Helicobacter pylori* stimulated gastric epithelial cells // Dig. Dis. Sci. — 2000. — Vol. 45. — P. 621–628.
- Kivilaakso E., Ehnholm C, Kalima T., Lempinen M. Duodenogastric reflux of lysolecithin in the pathogenesis of experimental porcine stress ulceration // Surgery. — 1976. — Vol. 79. — P. 65.
- Kokkola A., Sipponen P., Pautelin H. et al. The effect of *Helicobacter pylori* eradication on the natural course of atrophic gastritis with dysplasia // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2002. — Vol. 16. — P. 515–520.
- Konjetzny G.E., Puhl H. Ueber die Bedeutung der Gastritis und Duodenitis fur die Pathogenese des Magenduodealulcus // Verh. Dtsch. Pathol. Ges. — 1925.
- Kosaka T., Kamata T., Fujimura T. et al. A study on 29 patients with cancers of the gastric remnante speculation on a remnant cancer-promoting factor from the aspect of tumor location // Nippon Geka Gakkai Zakkal. — 1990. — Vol. 9, N 3. — P. 340–347.
- Kountouras J., Boura P., Lygidakis N.J. Omeprazole and regulation of cytokine profile in *Helicobacter pylori*-infected patients with duodenal ulcer disease // Hepatogastroenterology. — 2000. — Vol. 47. — P. 1301–1304.
- Krejci V., Hilterdrand L., Banic A. et al. Continuous measurements of microcirculatory blood flow in gastrointestinal organs during acute hemorrhage // Br. J. Anaesth. — 2000. — Vol. 84, N 4. — P. 468–475.
- Kreuning J., Bosman F.T., Kuiper G. et al. Gastric and duodenal mucosa in «healthy» individuals: an endoscopic and histopathological study of 50 volunteers // J. Clin. Pathol. — 1978. — Vol. 31. — P. 69.
- Kuhl P., Baczako K., Stanescu A., Malfertheiner P. Loss of alkaline phosphatase activity in duodenal mucosa: a marker for precursors of gastric metaplasia? // J. Pathol. — 1990. — Vol. 162. — P. 317.
- Kuo C.T., Leiden J.M. Transcriptional regulation of T-lymphocyte development and function // Annu. Rev. Immunol. — 1999. — Vol. 17. — P. 149–187.
- Kurata J.H. Ulcer epidemiology: An overview and proposed research framework // Gastroenterology. — 1989. — Vol. 96, N 2. — Pt 2. — Suppl. — P. 569–580.
- Kurata J.H., Elashoff J.D., Haile B.M., Honda G.D. A reappraisal of time trends in ulcer disease: factors related to changes in ulcer hospitalization and mortality rates // Am. J. Public Health. — 1983. — Vol. 73. — P. 1066.
- Kurata J.H., Haile B.M. Epidemiology of peptic ulcer disease // J. Clin. Gastroenterol. — 1984. — Vol. 13. — P. 289.
- Kurata J.H., Nogawa A.N. Meta-analysis of risk factors for peptic ulcer. Nosteroidal antiinflammatory drugs, *Helicobacter pylori*, and smoking // J. Clin. Gastroenterol. — 1997. — Vol. 24. — P. 2.
- Kurata J.H., Nogawa A.N., Abbey D.E., Petersen F. A prospective study of risk for peptic ulcer disease in Seventh-Day Adventists // Gastroenterology. — 1992. — Vol. 102. — P. 902.
- Kurata J.H. Epidemiology of peptic ulcer disease // Ulcer Disease: Investigation and Basis for Therapy / Eds E.A. Swabb, S. Szabo. — New York: Marcel Dekker, 1991. — P. 31.
- Kurata J.H. Ulcer epidemiology: an overview and proposed research framework // Gastroenterology. — 1989. — Vol. 96. — P. 569.
- Kvietyn P.P., Granger D.N. Neutrophil activation by *H. pylori* // The Immunobiology of *H. pylori*: from Pathogenesis to Prevention / Eds. P.B. Ernst, P. Michetti, P.D. Smith. — Philadelphia; New York: Lippincott-Raven Publishers, 1997. — P. 113–126.

Kvietys P.R., Twohig B., Danzell J., Specian R.D. Ethanol-induced injury to the rat gastric mucosa. Role of neutrophils and xanthine oxidase-derived radicals // *Gastroenterology*. — 1990. — Vol. 98. — P. 909.

La Vecchia C., Lucchini F., Negri E. et al. The impact of therapeutic improvements in reducing peptic ulcer mortality in Europe // *Int. J. Epidemiol.* — 1993. — Vol. 22. — P. 96.

Lacy E.R. Epithelial restitution in the gastrointestinal tract // *J. Clin. Gastroenterol.* — 1988. — Vol. 10. — P. 72.

Laine L. Peptic ulcer disease: Where are we and where do we go from here? // AGA Postgraduated course. May 18–19, 2002 Course Syllabus. — San Francisco, 2000. — P. 20–25.

Lam S.K. Pathogenesis and pathophysiology of duodenal ulcer // *J. Clin. Gastroenterol.* — 1984. — Vol. 13. — P. 447.

Lancuville O., Breuer D.K., DeWitt D.L. et al. Differential inhibition of human prostaglandin endoperoxide H synthases-1 and-2 by nonsteroidal anti-inflammatory drugs // *JPET*. — 1994. — Vol. 271. — P. 927.

Lehmann F.S., Stalder G.A. Hypothesis on the role of cytokines in peptic ulcer disease // *Eur. J. Clin. Invest.* — 1998. — Vol. 28. — P. 511–519.

Lenz H.J., Hogan D.L., Isenberg J.I. Intestinal phase of gastric acid secretion in humans with and without portacaval shunt // *Gastroenterology*. — 1985. — Vol. 89. — P. 791.

Lessells A.M., Martin D.F. Heterotopic gastric mucosa in the duodenum // *J. Clin. Pathol.* — 1982. — Vol. 35. — P. 591.

Leung W.K., Lin S.R., Citing J.Y. et al. Factors predicting progression of gastric intestinal metaplasia: results of a randomised trial on *Helicobacter pylori* eradication // *Gut*. — 2004. — Vol. 53, N 9. — P. 1244–1249.

Levi S., Goodlad R.A., Lee C.Y. et al. Inhibitory effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on mucosal cell proliferation associated with gastric ulcer healing // *Lancet*. — 1990. — Vol. 2. — P. 840.

Logan R.P. H., Walker M.M. ABC of the upper gastrointestinal tract // *BMJ*. — 2001. — Vol. 323. — P. 920–922.

Lohoff M., Rolinchoff M., Sommer F. *Helicobacter pylori* gastritis: a Thi mediated disease? // *J. Biotechnol.* — 2000. — Vol. 83. — P. 33–36.

Madsen J.E., Vetvik K., Aase S. *Helicobacter*-associated duodenitis and gastric metaplasia in duodenal ulcer patients // *APMIS*. — 1991. — Vol. 99. — P. 11.

Malaty H.M., Engstrand L., Pedersen N.L., Graham D.Y. *Helicobacter pylori* infection genetic and environmental influences. A study of twins // *Ann. Intern. Med.* — 1994. — Vol. 120. — P. 982.

Malaty H.M., Graham D.Y., Klein P.D. et al. Transmission of *Helicobacter pylori* infection. Studies in families of healthy individuals // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1991. — Vol. 26. — P. 927.

Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection — the Maastricht 2-2000 Consensus Report // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2002. — Vol. 16, N 2. — P. 167–180.

Malfertheiner P., Chan F.K. L., McColl K.E.L. Peptic ulcer disease // *Lancet*. — 2009. — Vol. 374. — P. 1449–1461.

Malfertheiner P., Labens J. Does *Helicobacter pylori* status affect nonsteroid anti-inflammatory drug-associated gastroduodenal pathology? // *Am. J. Med.* — 1998. — Vol. 104, N 3A. — P. 356–406.

Manniche C., Malchow-Moller A., Anderson J.R. et al. Randomised study of the influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the treatment of peptic ulcer in patients with rheumatic disease // *Gut*. — 1987. — Vol. 28. — P. 226–229.

Marshall B., Armstrong J., MacGeachie D. Glancy R. Attempt to fulfil Koch's postulates for pyloric *Campylobacter* // *Med. J. Aust.* — 1985. — Vol. 142. — P. 439–444.

Matsumoto S., Washizuka Y., Matsumoto Y. et al. Induction of ulceration and severe gastritis in Mongolian gerbil by *Helicobacter pylori* infection // *J. Med. Microbiol.* — 1997. — Vol. 46, N 5. — P. 391–339.

McArthur K., Hogan D., Isenberg J.I. Relative stimulatory effects of commonly ingested beverages on gastric acid secretion in humans // *Gastroenterology*. — 1982. — Vol. 83. — P. 199.

McColl K. The pharmacology of PPIs: Are they all the same? (No) In: PPIs: Are they all the same? — The ultimate debate. An interactive symposium. 10 UEGW: Abstract book. — Geneva, 2002. — P. 10–11.

McConnell R.B. Peptic ulcer: early genetic evidence, families, twins, and markers // *The Genetics and Heterogeneity of Common Gastrointestinal Disorders* / Eds J.I. Rotter, I.M. Samloff, D.L. Rimoim. — New York: Academic Press, 1980.

McDonald T.M., Morant S.V., Robinson G.C. et al. Association of upper gastrointestinal toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drug with continue exposure: cohort study // *BMJ*. — 1997. — Vol. 315. — P. 1333–1337.

Megraud F. Transmission of *Helicobacter pylori*: faecal-oral versus oral-oral route // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 1995. — Vol. 9(Suppl. 2). — P. 85.

Messer J., Reitman D., Sacks H.S. et al. Association of adrenocorticosteroid therapy and peptic-ulcer disease // *N. Engl. J. Med.* — 1983. — Vol. 309. — P. 21.

Meyer F., Wilson K.T., James S.P. Modulation of innate cytokine responses by products of *Helicobacter pylori* // *Infect. Immunol.* — 2000. — Vol. 68. — P. 6265–6272.

Misiewicz J.J., Tytgat G.N.Y., Goodwin C.S. et al. The Sydney system a new classification of gastritis // 9th Congress of Gastroenterology Working party reports. — Melbourne, Blackwell Sci., 1990. — P. 1–10.

Mobley H.L., Garner P.M., Chippendale G.R. et al. Role of Hpn and NixA of *Helicobacter pylori* in susceptibility and resistance to bismuth and other metal ions // *Helicobacter*. — 1999. — Vol. 4. — P. 162–169.

Modlin I.M. From prout to the proton pump a history of the science of gastric acid secretion and the surgery of peptic ulcer // *Surg. Gynecol. Obstet.* — 1990. — Vol. 170. — P. 81.

Morris G.P. The myth of the mucus barrier // *Gastroenterol. Clin. Biol.* — 1985. — Vol. 9, N 12. — P. 106–107.

Munnangi S., Sonnenberg A. Time trends of physician visits and treatment patterns of peptic ulcer disease in the United States // *Arch. Intern. Med.* — 1997. — Vol. 157. — P. 1489.

Negrini R., Appelmelk B.J. Autoantibodies in pathogenesis of gastric disease // *The Immunobiology of H. pylori: from Pathogenesis to Prevention* / Eds. P.B. Ernst, P. Michetti, P.O. Smith. — Philadelphia; New York: Lippincott-Raven Publishers, 1997. — P. 213–226.

Niwa T., Ikehara Y., Nakanishi H. et al. Mixed gastric- and intestinal-type metaplasia is formed by cells with dual intestinal and gastric differentiation // *J. Histochem. Cytochem.* — 2005. — Vol. 53, N 1. — P. 75–85.

Nomura A., Stemmermann G.N., Chyou P.H. et al. *Helicobacter pylori* infection and the risk for duodenal and gastric ulceration // *Ann. Intern. Med.* — 1994. — Vol. 120. — P. 977.

Ohsuga M., Kusugami K., Ina K. et al. Comparison between *in vivo* and *in vitro* chemokine production in *Helicobacter pylori* infection // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2000. — Vol. 14(Suppl. 1). — P. 205–215.

Ozasa K., Kurata J.H., Higashi A. et al. *Helicobacter pylori* infection and atrophic gastritis: A nested case-control study in a rural town in Japan // Dig. Dis. Sci. — 1999. — Vol. 44. — P. 253–256.

Pantoflickova D., Dorta G., Ravic M. et al. Acid inhibition on the first day of dosing: comparison of four proton pump inhibitors // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2003. — Vol. 17, N 12. — P. 1507–1514.

Patrick W.J.A., Denham D., Forrest A.P.M. Mucous changes in the human duodenum: a light and electron microscopic study and correlation with disease and gastric acid secretion // Gut. — 1974. — Vol. 15. — P. 767.

Peek R.M. Jr., Moss S.F., Tham K.T. et al. *Helicobacter pylori* CagA+ strains and dissociation gastric epithelial cell proliferation from apoptosis // J. Natl Cancer Inst. — 1997. — Vol. 89, N 12. — P. 863–868.

Peterson W.L., Barnett C., Walsh J.H. Effect of intragastric infusions of ethanol and wine on serum gastrin concentration and gastric acid secretion // Gastroenterology. — 1986. — Vol. 91. — P. 1390.

Peterson W.L., Ciociola A.A., Sykes D.L. et al. Ranitidine bismuth citrate plus clarithromycin is effective for healing duodenal ulcers, eradicating *H. pylori* and reducing ulcer recurrence // Aliment. Pharmacol. Ther. — 1996. — Vol. 10. — P. 251.

Pierarnico O., Fabritius P., Melferthainer P. Relationship among reflux-like symptoms esophageal pH-metry and *Helicobacter pylori* infections // Rev. Esp. Enferm. Dig. — 1990. — Vol. 78. — Suppl. 8.

Piper D.W., Nasiry R., McIntosh J. et al. Smoking, alcohol, analgesics, and chronic duodenal ulcer. A controlled study of habits before first symptoms and before diagnosis // Scand. J. Gastroenterol. — 1984. — Vol. 19. — P. 1015.

Piper J., Ray W., Daugherty J., Griffin M. Corticosteroid use and peptic ulcer disease: role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs // Ann. Intern. Med. — 1991. — Vol. 114. — P. 735.

Prasad A.S. Zinc and immunity // Mol. Cell. Biochem. — 1998. — Vol. 188, N 1–2. — P. 63–69.

Preston-Martin S., Pike M.C., Ross R.K. et al. Increased cell division as a cause of human cancer // Cancer Res. — 1990. — Vol. 50. — P. 7415–7421.

Pulvertaft C.N. Peptic ulcer in town and country // Br. J. Prev. Soc. Med. — 1959. — Vol. 13. — P. 131.

Quincke H. Uber Entstehung des Magengeschw. Mitt. F.D. Veen Schloswing-Holstein Arztc // Dtsch. Med. Wochenschr. — 1882. — Bd 72.

Rauws E.A.J., Langenberg W., Houthoff H.J. et al. Campylobacter pylori-associated chronic active antral gastritis: a prospective study of its prevalence and the effects of antibacterial and antiulcer treatment // Gastroenterology. — 1988. — Vol. 94. — P. 33.

Rang H.P., Dale M.M., Ritter J.M. et al. Rang and Dale's pharmacology. — London: Elsevier Churchill Livingstone, 2007.

Rees W.D. Prevention of peptic ulcer relapse by sucralfate: Mechanisms of action // Scand. J. Gastroenterol. — 1992. — Vol. 27 (Suppl. 191). — P. 4–6.

Ren Z., Pang G., Lee R. et al. Circulating T-cell response to *Helicobacter* infection in chronic gastritis // Helicobacter. — 2000. — Vol. 5. — P. 135–141.

Reynolds J.C. Famotidine therapy for active duodenal ulcers. A multivariate analysis of factors affecting early healing // Ann. Intern. Med. — 1989. — Vol. 111. — P. 7.

Richardson C.T. Gastric ulcer // *Gastrointestinal Disease. Pathophysiology, Diagnosis, Management* / Eds M.H. Sleisenger, J.S. Fordtran. — Philadelphia: W.B. Saunders, 1989.

Rimoin D.L., Rotter J.I. Genetic factors in peptic ulcer disease: an update // *Peptic Ulcer Disease: an Update*. — New York: BMI Information, 1979.

Robbins R., Broadie T., Sosik A., Delaney J. Reflux gastritis // *Am. J. Surg.* — 1976. — Vol. 131. — P. 23.

Robert A. Nezamis J.E., Lancaster C., Hanchar A.J. Cytoprotection by prostaglandin in rats: prevention of gastric necrosis produced by alcohol, HCl, NaOH, hypertonic NaCl and thermal injury // *Gastroenterology*. — 1979. — Vol. 77. — P. 433.

Robert A., Nezamis J.E., Lancaster C. et al. Mild irritants prevent gastric necrosis through «adaptive cytoprotection» mediated by prostaglandins // *Am. J. Physiol.* — 1983. — Vol. 245. — P. G113.

Robinson K., Kenefick R., Pidgeon E.L. et al. *Helicobacter pylori*-induced peptic ulcer disease is associated with inadequate regulatory T cell responses // *Gut*. — 2008. — Vol. 57. — P. 1375–1385.

Robinson M., Horn J. Clinical pharmacology of proton pump inhibitors // *Drugs*. — 2003. — Vol. 63. — P. 1–15.

Rogers M., Sokhi G.S., Moule B. et al. Endoscopy and routine and double-contrast barium meal in diagnosis of gastric and duodenal disorders // *Lancet*. — 1976. — Vol. 1. — P. 901.

Rosch W. A comparison of roxatidine acetate 150 mg once daily and 75 mg twice daily in gastric ulcer healing // *Drugs*. — 1988. — Vol. 35 (Suppl. 3). — P. 127.

Rotter J.I. Peptic ulcer // *The Principles and Practice of Medical Genetics* / Eds A.E.H. Emery, D.L. Rimoin. — New York: Churchill Livingstone, 1983.

Rozen P. Cancer of the gastrointestinal tract: Early detection or early prevention? // *Eur. J. Cancer Prev.* — 2004. — Vol. 13. — P. 71–75.

Rugge M., Cassaro M., Baffa R. et al. Histological findings of *Helicobacter pylori* infection in reflux gastritis // *Rev. Esp. Enderm. Dig.* — 1990. — Vol. 78. — Suppl. 77.

Rwnaqnani S. Th1/Th2 cells // *Inflam. Bowel Dis.* — 1999. — Vol. 5. — P. 285–294.

Rydning A., Berstad A., Aadland E., Odegaard B. Prophylactic effect of dietary fibre in duodenal ulcer disease // *Lancet*. — 1982. — Vol. 2. — P. 736.

Sachs G., Munson K., Hall K., Hersey S.J. Gastric H⁺, K⁺-ATPase as a therapeutic target in peptic ulcer disease // *Dig. Dis. Sci.* — 1990. — Vol. 35. — P. 1537.

Sakaki N., Kozawa H., Egawa N. et al. Ten year prospective follow-up study on the relationship between *Helicobacter pylori* infection and progression of atrophic gastritis, particularly assessed by endoscopic findings // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2002. — Vol. 16. — P. 198–203.

Salva S., Filipe M. Intestinal metaplasia and its variants // *Hum. Pathol.* — 1986. — Vol. 17. — P. 988–995.

Sato Y., Sugimura K., Mochizuki T. et al. Regional differences on production of chemokines in gastric mucosa between *Helicobacter pylori*-positive duodenal ulcer and gastric ulcer // *Dig. Dis. Sci.* — 1999. — Vol. 44. — P. 2390–2396.

Satoh K. Does eradication of *Helicobacter pylori* reverse atrophic gastritis and intestinal metaplasia? Data from Japan // *Gastroenterol. Clin. North Am.* — 2000. — Vol. 29. — P. 829–835.

Scheiman J.M. Pathogenesis of gastroduodenal injury due to nonsteroidal antiinflammatory drugs: Implications for prevention and therapy // *Semin. Arthritis Rheum.* — 1992. — Vol. 21. — P. 20.

Scheiman J.M. NSAIDs, cytoprotection, and gastrointestinal injury // *Gastroenterol. Clin. North Am.* — 1996. — Vol. 25. — P. 279.

Schellerer W. The role of mucosal blood flow in the pathogenesis of stress ulcers // *Acta Hepatogastroenterol.* — 1974. — Vol. 21, N 2. — P. 138–141.

Schumpelick V. Duodenogastraler Reflux eine aktuelle Bilanz // *Zentrabl. Chir.* — 1985. — Bd.1 10.(5). — S. 257–270.

Scott B.B. Bismuth-containing single-antibiotic 1-week triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 1998. — Vol. 12. — P. 277–279.

Scott D.R., Marcus E.A., Week D.L. et al. Expression of the *Helicobacter pylori* urel gene is required for acidic pH activation of cytoplasmic urease // *Infect. Immun.* — 2000. — Vol. 68. — P. 470–477.

Shay H. Etiology of peptic ulcer // *Am. J. Dig. Dis.* — 1961. — Vol. 6, N 1. — P. 29–49.

Shirai N., Furuta T., Miriyama Y. et al. Effects of CYP2C19 genotypic differences in the metabolism of omeprazole on intragastral pH // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2001. — Vol. 15. — P. 1929–1937.

Silverstein F.E., Graham D.Y., Senior J.R. et al. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Ann. Intern. Med.* — 1995. — Vol. 123. — P. 241.

Sipponen P., Varis K., Fraki O. et al. Cumulative 10 year risk of symptomatic duodenal and gastric ulcer in patients with or without chronic gastritis. A clinical follow-up study of 454 outpatients // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1990. — Vol. 25. — P. 966.

Skudamore N.V. Bile reflux gastritis diagnosis medical and surgical therapy // *Am. J. Gastroenterol.* — 1973. — Vol. 60. — P. 9–22.

Slomiany B.L., Piotrowski J. Slomiany A. Loss in IL-4 repression of TNF- α in gastric mucosal injury by indomethacin: effect ebrotidine and ranitidine // *Digestion.* — 1998. — Vol. 59(Suppl. 3). — P. 207.

Smout A. The Clinical Usefulness of PPIs: are they all the same? «PPIs: are they all the same? — The Ultimate Debate» — An Interactive Symposium — 10 UEGW. — Geneva, 2002. — Abstract Book. — P. 10–11.

Soll A.H. Duodenal ulcer and drug therapy // *Gastrointestinal Disease* / Eds M.H. Sleisenger, J.S. Fordtran. — Philadelphia: W.B. Saunders, 1989. — P. 814.

Soll A.H. Peptic ulcer and its complications // *Sleisenger and Fodtran's Gastrointestinal and Liver Disease.* — Philadelphia, etc., 1998. — Vol. 1. — P. 620–678.

Sonnenberg A. Changes in physician visits for gastric and duodenal ulcer in the United States during 1958–1984 as shown by National Disease and Therapeutic Index (NDTI) // *Dig. Dis. Sci.* — 1987. — Vol. 32. — P. 1–8.

Sonnenberg A., Everhart J. Health impact of peptic ulcer in the United States // *Am. J. Gastroenterol.* — 1997. — Vol. 92. — P. 614.

Steeg P.S., Moore R.N., Johnson H.M., Oppenheim J.J. Regulation of murine macrophage Ia antigen expression by lymphokine with immune interferon activity // *J. Exp. Med.* — 1982. — Vol. 156. — P. 1780–1793.

Stemmermann G.N. Intestinal metaplasia of the stomach. A status report // *Cancer.* — 1994. — Vol. 74. — P. 556–564.

Stern A.I., Hogan D.L., Isenberg J.I. A new method for quantitation of ion fluxes across in vivo human gastric mucosa: effect of aspirin, acetaminophen, ethanol, and hyperosmolar solutions // *Gastroenterology.* — 1984. — Vol. 86. — P. 60.

Strikland R.G., Fenoglia-Preiser C.M. Gastritis Classification and histology then and now // *Helicobacter pylori* in Peptic Ulceration and Gastritis. / Eds B.J. Marshall et al. — Boston, 1991. — P. 1–18.

Studenikin M.Ya., Nijevitch A.A., Mutalov A.G. Consideration of *Helicobacter pylori* infection in childhood: immune response, endoscopic and morphological findings // *Acta Paediatr. Jpn.* — 1995. — Vol. 37, N 5. — P. 551–556.

Sugimoto M., Furuta T., Shirai N. et al. Comparison of an increased dosage regimen of rabeprazole versus a concomitant dosage regimen of famotidine with rabeprazole for nocturnal gastric acid inhibition in relation to cytochrome P450 2C19 genotypes // *Clin. Pharmacol. Ther.* — 2005. — Vol. 77. — P. 302–311.

Sun J., Yuan Y.Z., Holtmann G. Itopride in the treatment of functional dyspepsia in Chinese patients: a prospective, multicentre, post-marketing observational study // *Clin Drug Investig.* — 2011. — Vol. 31. — N. 12. — P. 865–875.

Sung J.J., Kuipers E.J., El-Serag H.B. Systematic review: the global incidence and prevalence of peptic ulcer disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2009. — Vol. 29, N 9. — P. 938–946.

Sung J.J. Marshall and Warren Lecture 2009: Peptic Ulcer Bleeding: An expedition of 20 years from 1989–2009 // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2010. — Vol. 25, N 2. — P. 229–233.

Tache Y. Central nervous system regulation of gastric acid secretion // *Physiology of the Gastrointestinal Tract* / Ed. L.R. Johnson. — New York: Raven Press, 1987.

Tack J. Dyspepsia // *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*. 10th ed. / Eds M. Feldman, L.S. Friedman, L.J. Brandt. — 2015.

Tack J. Prokinetics and fundic relaxants in upper functional GI disorders // *Curr Opin Pharmacol.* — 2008. — Vol. 8. — N. 6. — P. 690–696.

Takahashi S., Nakamiira E., Okalie S. Effect of cytokines, without and with *Helicobacter pylori* components, on mucus secretion by cultured gastric epithelial cells // *Dig. Dis. Sci.* — 1998. — Vol. 43. — P. 2301–2308.

Talley N.J., Ellard K., Jones M. et al. Suppression of emotions in essential dyspepsia and chronic duodenal ulcer. A case control study // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1988. — Vol. 23. — P. 337.

Taylor P.R., Mason R.C., Filipe M.L. et al. Gastric carcinogenesis in the rat induced by duodenogastric reflux without carcinogens: morphology, mucin histochemistry, polyamine metabolism and labelling index // *Gut.* — 1991. — Vol. 32, N 12. — P. 1447–1454.

Taylor S.D., Soudah H.C., Chey W.Y., Scheiman J.M. Prostaglandins mediate the inhibition of human gastric acid secretion produced by intraduodenal acidification and secretin but not intraduodenal fat // *Gastroenterology.* — 1994. — Vol. 107. — P. 1680.

Testino G. Gastric preneoplastic change // *Recenti Prog. Med.* — 2004. — Vol. 95. — P. 239–244.

Toyonagava A., Okamatsu H., Sasaki K. et al. Epidemiological study of food intake and *Helicobacter pylori* infection // *Kurume Med. J.* — 2000. — Vol. 47. — P. 23–30.

Troppman C., Papalois B.E., Chiou A. et al. Incidence, complications, treatment, and outcome of ulcers of the gastrointestinal tract after renal transplantation during the cyclosporine era // *J. Am. Coll. Surg.* — 1995. — Vol. 4. — P. 433.

Tryba M. Risk of acute stress bleeding and nosocomial pneumonia in ventilated intensive care unit patients: Sucralfate versus antacids // *Am. J. Med.* — 1987. — Vol. 83(Suppl. 3B). — P. 117–124.

Tulassay Z, Stolte M, Sjolund M et al. Effect of esomeprazole triple therapy on eradication rates of *Helicobacter pylori*, gastric ulcer healing and prevention of relapse in gastric ulcer patients // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2008. — Vol. 20. — P. 526–536.

Tulassay Z., Stolte M., Sjolund M. et al. Effect of esomeprazole triple therapy on eradication rates of *Helicobacter pylori*, gastric ulcer healing and prevention of relapse in gastric ulcer patients // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2008. — Vol. 20. — P. 526–536.

Tytgat G.N.J. Etiopathogenetic principles and peptic ulcer disease classification // Dig. Dis. — 2011. — Vol. 29. — P. 454–458.

Uemura N. The trend of the research on *H. pylori* eradication and gastric cancer prevention // Nippon Rinsho. — 2004. — Vol. 62. — P. 571–576.

Vaira D., Menegatti M., Miglioli M. What is the role of *Helicobacter pylori* in complicated ulcer disease // Gastroenterology. — 1997. — Vol. 113. — P. S78.

Valle J.D. Peptic ulcer disease and related disorder // Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th ed. / Eds A.S. Fauci, E. Braunwald, D.L. Kasper et al. — New York: McGraw-Hill, 2008. — Ch. 287. — P. 1855.

van Noord C., Dieleman J.P., van Herpen G. et al. Domperidone and ventricular arrhythmia or sudden cardiac death: a population-based case-control study in the Netherlands // Drug Saf. — 2010. — Vol. 33. — N. 11. — P. 1003–1014.

Vane J.R., Bakhle Y.S., Botting R.M. Cyclo-oxygenase-1 and 2 // Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. — 1998. — Vol. 38. — P. 97–120.

Vane J.R., Botting R.M. Mechanism of action of antiinflammatory drugs // Int. J. Tissue React. — 1998. — Vol. 20, N 1. — P. 3–15.

Vane J.R., Mitchell J.A., Appellon I. et al. Inducible isoforms of cyclooxygenase and nitric oxide synthase in inflammation // Proc. Natl Acad. Sci. USA. — 1994. — Vol. 91. — P. 2046.

Virchow R. Uber die Pathogenese des Ulcus ventriculi // Virchow's Archiv, 1852.

Walker M.M. Is intestinal metaplasia of the stomach reversible? // Gut. — 2003. — Vol. 52. — P. 1–4.

Wallace J.L. The role of nerve-immune interactions in the pathogenesis of peptic ulcer // The Immunobiology of *H. pylori*: from Pathogenesis to Prevention / Eds. P.B. Ernst, P. Michetti, P.D. Smith. — Philadelphia; New York: Lippincott-Raven Publishers, 1997. — P. 201–212.

Walt R.P. Misoprostol for the treatment of peptic ulcer and antiinflammatory-drug-induced gastroduodenal ulceration // N. Engl. J. Med. — 1992. — Vol. 327. — P. 1575.

Wang J., Fan X., Lingholm C. et al. *Helicobacter* modulates lymphoepithelial cell interactions leading to epithelial cell damage through Fas/FasL ligand interaction // Infect. Immunol. — 2000. — Vol. 68. — P. 4303–4311.

Warren J.R., Marshall B.J. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis // Lancet. — 1983. — Vol. 1. — P. 1273–1275.

Warrington S.J. et al. Rabeprazole is more potent than esomeprazole in control of gastric pH in healthy volunteers // Gut. — 2001. — Vol. 49 (Suppl. 3). — P. 2800.

Watanabe Y., Kurata J.H., Kawamoto K., Kawai K. Epidemiological study of peptic ulcer disease among Japanese and Koreans in Japan // J. Clin. Gastroenterol. — 1992. — Vol. 15. — P. 68.

Westhof E., Altschuh D., Moras D. et al. Correlation between segmental mobility and the location of antigenic determinants in proteins // Nature. — 1984. — Vol. 311. — P. 123.

Whitehead R, Roca M, Meikle D.D. et al. The histological classification of duodenitis in fiberoptic biopsy specimens // *Digestion*. — 1975. — Vol. 13. — P. 129.

Wong B.C., Wong W.M., Wang W.H. et al. One-week ranitidine bismuth citrate-based triple therapy for the eradication of *Helicobacter pylori* in Hong Kong with high prevalence of metronidazole resistance // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2001. — Vol. 15, N 3. — P. 403–409.

Wormsley K.G. The pathophysiology of duodenal ulceration // *Gut*. — 1974. — Vol. 15. — P. 59–81.

Wright N.A. Mechanisms involved in gastric atrophy // *Helicobacter pylori*. Basic Mechanisms to Clinical Cure / Eds R.H. Hunt, G.N.J. Tytgat. — Dordrecht, Boston, London: Kluwer Academic Publishers, 2000. — P. 239–247.

Wu M.S., Wu S.Y., Chen C.J. et al. Interleukin-10 genotypes associate with the risk of gastric carcinoma in Taiwanese // *Int. J. Cancer*. — 2003. — Vol. 104. — P. 617–623.

Xia H.H., Talley N.J. Apoptosis in gastric epithelium induced by *Helicobacter pylori* infection: implication in gastric carcinogenesis // *Am. J. Gastroenterol.* — 2001. — Vol. 96, N 1. — P. 16–26.

Глава 11

Опухоли желудка

Лидером среди желудочных опухолей является аденокарцинома (рак) желудка. В целом РЖ — вторая после рака легких наиболее распространенная причина смертности от онкологической патологии во всем мире (Ferlay J., Bray F. et al., 2004). В России заболеваемость 26,8 на 100 000 населения, смертность — 23,23 на 100 000 населения (Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В., 2013).

Относительно лучше с заболеваемостью РЖ обстоят дела в США, наибольшая частота регистрируется в странах Азии, особенно слаборазвитых. При этом с ростом экономики и образа жизни, в первую очередь санитарных условий, заболеваемость РЖ достоверно уменьшается, в том числе за счет масштабных профилактических мероприятий. Так, в Японии ежегодно на лечение РЖ затрачивают 3 млрд долларов. Через 10 лет прогнозируется рост ежегодных расходов >5 млрд долларов (Kato M., Asaka M., 2012).

Другие опухоли желудка по сравнению с аденокарциномой встречаются значительно реже. К ним относятся в первую очередь лимфомы, мезенхимальные, эндокринные опухоли и полипы.

11.1. РАК (АДЕНОКАРЦИНОМА) ЖЕЛУДКА

11.1.1. Эпидемиология и классификация рака желудка

Согласно современным данным, заболеваемость и смертность РЖ значительно снизились за последние 70 лет (Abrams A.J., Wang T.C., 2010; Parkin D.M. et al., 2001). Однако, несмотря на данную тенденцию, РЖ находится на 4-м месте среди всех злокачественных новообразований человека и на 2-м — среди ведущих причин смертности от онко-

логических заболеваний во всем мире (Parkin D.M. et al., 2001; Crew K.D., Neugut A.I., 2006).

Существует большое географическое различие в заболеваемости РЖ, с наиболее высокими показателями на Дальнем Востоке. Восточная Европа, Центральная и Южная Америка также имеют повышенную заболеваемость, а самая низкая наблюдается в Северной Америке, Северной Африке, Южной Азии и Австралии (Parkin D.M., 2004). Хотя в прошлом РЖ был распространен в индустриально развитых странах, последние эпидемиологические данные показывают, что более 60% новых случаев РЖ приходится на развивающиеся страны, отражая более быстрое снижение показателя в развитых странах (см. рис. 11.1 на цветной вклейке) (Parkin D.M., 2004; Crew K.D., Neugut A.I., 2006).

В США средний возраст пациентов с установленным диагнозом составляет 71 год, при этом наиболее высокая доля (28%) диагностируется в возрасте от 75 до 84 лет (Abrams A.J., Wang T.C., 2010). В Японии, стране с высоким уровнем заболеваемости РЖ, средний возраст при постановке диагноза примерно на десять лет меньше, что, вероятно, определено широкой интеграцией тактики скрининга РЖ в этой стране.

Мужчины в 2 раза чаще страдают РЖ по сравнению с женщинами (Parkin D.M. et al., 1997; Nomura A., 1996). Показатели заболеваемости значительно выше среди афроамериканцев и низших социально-экономических групп в развивающихся странах (Nomura A., 1996). Заболеваемость повышается постепенно с возрастом, причем пик заболеваемости приходится на возраст от 50 до 70 лет (Crew K.D., Neugut A.I., 2006).

Аденокарцинома представляет до 95% всех злокачественных новообразований желудка и может быть подразделена, с использованием классификации Laugen, на 2 гистологических подтипа с различными эпидемиологическими и прогностическими характеристиками (Abrams A.J., Wang T.C., 2010):

- кишечного типа (хорошо дифференцированный);
- диффузного типа (недифференцированный).

Кишечный тип ассоциирован с корпус-доминирующим ХГ желудка с атрофией СОЖ и КМ, в то время как диффузный тип обычно возникает при пангастрите без явлений атрофии. Кишечный тип рака характеризуется образованием железистоподобных трабекулярных структур, со свойствами, напоминающими кишечные железы. Этот тип РЖ более тесно ассоциирован с экологическими и диетическими факторами риска, как правило, преобладает в регионах с высоким уровнем заболеваемости РЖ и является формой рака, частота которого в настоящее время снижается во всем мире.

Диффузный тип рака не имеет железистой структуры и состоит из плохо связанных между собой клеток, инфильтрирующих стенку желудка. Данная форма рака развивается в более раннем возрасте и имеет более неблагоприятный прогноз (Abrams A.J., Wang T.C., 2010).

Аденокарцинома желудка также может быть классифицирована на проксимальные опухоли (кардии и гастроэзофагеального соединения) и дистальные опухоли (дно, тело и антральный отдел). Частота встречаемости дистальных

опухолей снижается, в то время как возникновение проксимальных опухолей имеет четкую тенденцию к увеличению.

В клинико-прогностическом плане также принято выделять ранний РЖ, при котором аденокарцинома ограничена слизистой или подслизистым слоем и не имеет лимфогенных метастазов, а также позднюю, распространенную форму (Скоропад В.Ю., Бердов Б.А., 2005).

11.1.2. Факторы риска развития рака желудка

РЖ представляет собой мультифакторное заболевание. Отмеченные географические различия, временные тенденции и влияние миграции на заболеваемость РЖ предполагают, что ряд экологических, средовых факторов, включая особенности образа жизни, вносят свою лепту в развитие данного заболевания. К настоящему времени с различной степенью достоверности было определено множество факторов риска развития РЖ и канцеропротекции (табл. 11.1).

Таблица 11.1. Факторы риска развития рака желудка и канцеропротекции (Abrams A.J., Wang T.C., 2010, с изменениями)

	Факторы риска	Факторы защиты
Определенные	Инфекция <i>Helicobacter pylori</i> . Хронический АГ. Кишечная метаплазия. Диплазия. Аденоматозные полипы желудка. Курение сигарет. Хирургическое вмешательство на желудке в прошлом (особенно по Бильрот II). Генетические факторы. Рак желудка у членов семьи (родство 1-й линии). Семейный аденоматозный полипоз (полипы фундальных желез). Наследственный неполипозный колоректальный рак. Синдром Пейтца–Егерса. Ювенильный полипоз	Эрадикация инфекции <i>Helicobacter pylori</i>
Вероятные	Высокое потребление соли. Ожирение (только для аденокарциномы кардии). Использование нюхательного табака. Язвенная болезнь желудка в анамнезе. Пернициозная анемия	Регулярное использование ацетилсалициловой кислоты (аспирина*) и НПВП
Возможные	Низкий социально-экономический статус. Болезнь Менетрие	Высокое потребление свежих фруктов и овощей. Высокое потребление аскорбиновой кислоты
Сомнительные	Гиперпластические и фундальные полипы желез. Высокое употребление нитратов в пище	Высокое потребление зеленого чая

Инфекция H. pylori. Выявляется закономерность, что страны с высокими показателями частоты РЖ одновременно характеризуются подобным уровнем распространенности инфекции *H. pylori* в популяции. При этом снижение показателя распространенности *H. pylori* в развитых странах протекает параллельно уменьшению частоты РЖ (Parsonnet J., 1995; Crew K.D., Neugut A.I., 2006).

В настоящее время связь между хронической инфекцией *H. pylori* и развитием РЖ хорошо прослеживается. В 1994 г. Международное агентство по изучению РЖ классифицировало *H. pylori* как канцероген I типа у людей (International Agency for Research on Cancer, 1994). В модели канцерогенеза желудка, предложенной Р. Correa (см. 7.3.2.4), инфекция *H. pylori* вызывает прогрессирующую последовательность поражений желудка от ХГ, атрофии желудка, кишечной метаплазии, дисплазии до аденокарциномы желудка (Correa P., 1996).

Несколько исследований типа «случай-контроль» продемонстрировали значимую связь между серопозитивностью *H. pylori* и риском РЖ, с 2,1–16,7-кратным увеличением риска в сравнении с серонегативными лицами (Barreto-Zuniga R. et al., 1997; Miehlke S. et al., 1997). Результаты ряда проспективных исследований также выявили связь между инфекцией *H. pylori* и риском РЖ (Nomura A.M. et al., 1995; Forman D. et al., 1991; Kamangar F. et al., 2007). При этом наиболее убедительные доказательства рассматриваемой взаимосвязи продемонстрированы в Японии, в проспективном исследовании с участием 1526 пациентов, где было выявлено, что РЖ развился у 2,9% инфицированных лиц и ни в одном случае у неинфицированных (Uemura N. et al., 2001).

Ко-факторами, определяющими, что *H. pylori*-инфицированные люди подвергаются повышенному риску развития РЖ, являются факторы вирулентности бактерии и особенности макроорганизма (Аруин Л. И., 2004). Так, риск РЖ усиливается при инфицировании более вирулентными штаммами *H. pylori*, экспрессирующими цитотоксин-ассоциированный ген А (CagA) (Parsonnet J. et al., 1997). По сравнению с CagA⁻ штаммами, инфицирование штаммами *H. pylori* CagA⁺ ассоциировано с повышенным риском развития тяжелого атрофического гастрита и дистального РЖ (Hatakeyama M., 2014) (см. также гл. 7 и 8). Вместе с тем в западных популяциях около 60% *H. pylori* изолятов являются CagA⁺ (Vicari J.J. et al., 1998), в то время как в Японии почти 100% штаммов генерируют этот цитотоксин (Azuma T. et al., 2002). Канцерогенный эффект *H. pylori* может варьировать и в зависимости от анатомической локализации. Снижающийся показатель заболеваемости инфекцией *H. pylori* и некардиального РЖ в развитых странах был противоположен быстрому росту заболеваемости аденокарциномой кардиального отдела желудка (Blaser M.J., 1999; Abrams A.J., Wang T.C., 2010).

Диетические факторы. К настоящему времени накопились данные, свидетельствующие, что потребление соленых продуктов и N-нитрозосоединений повышает риск развития РЖ. В контексте развития рака наибольшее внимание приковано к фактору высокого потребления нитратов. Дело в том, что когда нитраты восстанавливаются до нитритов бактериями или макрофагами, они могут реагировать с другими азотсодержащими веществами с образованием N-нитрозосоединений, которые являются известными митогенами и канцерогенами (Mowat C. et al., 1999; Oldreive C., Rice-Evans C., 2001). В экспериментальных исследованиях у крыс N-нитрозосоединения способны индуцировать развитие РЖ (Sugimura T. et al., 1970). Однако результаты исследований, пытающихся связать экспозицию N-нитрозосоединений с риском

РЖ, были неубедительными, отражая тот факт, что, возможно, потребление нитратов не обязательно коррелирует с уровнями нитрозирования (Bartsch H. et al., 1989; Knekt P. et al., 1999). Более того, к настоящему времени ряд крупных исследований в Европе не продемонстрировал ассоциацию между потреблением нитратов и риском развития РЖ (Jakszyn P. et al., 2006; Loon A.J. et al., 1988).

Еще одним фактором, причастным к развитию РЖ, является диета с высоким содержанием соли (маринованные продукты, соевый соус, сушеная и соленая рыба и мясо). Высокое потребление соли ассоциируется с более высокими показателями развития атрофического гастрита у людей и животных в сочетании с *H. pylori*-инфекцией (Fox J.G. et al., 1999) и увеличивает мутагенность нитрозированной пищи на моделях животных (Correa P. et al., 1990). Действительно, ряд исследований демонстрирует, что диета с высоким содержанием соли связана примерно с двукратным повышением риска развития РЖ (Ramon J.M. et al., 1993; Nazario C.M. et al., 1993; Gonzalez C.A. et al., 2006). Возможными механизмами такой взаимосвязи могут быть повышение экспрессии *CagA H. pylori*, а также увеличение клеточной пролиферации и экспрессии белка p21 (Fox J.G. et al., 1999; Loh J.T. et al., 2007; Gamboa-Dominguez A. et al., 2007).

Эпидемиологические исследования демонстрируют противоречивые результаты в отношении риска развития РЖ и повышенного потребления фруктов и овощей. Когортное исследование в Японии выявило сниженный риск РЖ, связанный с повышенным потреблением овощей и фруктов (Kobayashi M. et al., 2002). Шведское когортное исследование продемонстрировало сниженный риск РЖ, связанный с высоким потреблением овощей, но никакой ассоциации не было отмечено с количеством потребления фруктов (Larsson S.C. et al., 2006). При этом крупное когортное исследование, проведенное в США (почти 500 тыс. взрослых), и отдельное исследование типа «случай-контроль» в Европе не установили связи между потреблением фруктов и овощей и риском РЖ (Gonzalez C.A. et al., 2006; Freedman N.D. et al., 2008).

Табак, как уже давно установлено, является канцерогеном, и многочисленные эпидемиологические исследования показали связь между курением сигарет и риском развития РЖ (Kuper H. et al., 2002). Несколько крупных когортных исследований в Европе и Азии сообщили о значительно увеличенном риске РЖ среди курильщиков (Gonzalez C.A. et al., 2003; Sung N.Y. et al., 2007; Sjødahl K. et al., 2007). Метаанализ показал, что, по сравнению с некурящими, курильщики имеют 1,5-кратный увеличенный риск рака кардии желудка, а также некардиального региона (Ladeiras-Lopes R. et al., 2008).

Алкоголь. Несколько когортных исследований и исследований типа «случай-контроль» в США и Европе не выявили значительной связи между потреблением алкоголя и кардиальным или некардиальным РЖ (Freedman N.D. et al., 2007; Larsson S.C. et al., 2007). Отдельное исследование «случай-контроль» на популяционном уровне в США также не установило связи между употреблением различных видов алкогольных напитков и риском как кардиального, так и некардиального РЖ, хотя сниженный

риск был отмечен на фоне употребления вина (кардиальный рак, ОШ 0,6; 95% ДИ: от 0,5 до 0,9; некардиальный рак, ОШ 0,7; 95% ДИ: от 0,5 до 0,9) (Gammon M.D. et al., 1997).

Ожирение признается фактором риска для многих злокачественных новообразований ЖКТ (Renehan A.G. et al., 2008). Увеличенный индекс массы тела (ИМТ), по-видимому, связан с легким или умеренным повышенным риском развития рака кардии. Это было подтверждено результатами нескольких исследований, которые показали, что выраженное ожирение (ИМТ=35 кг/м²) было связано со значительно увеличенным риском развития рака кардиального отдела желудка (отношение рисков 2,46), но не с некардиальным РЖ (Abnet C.C. et al., 2008; Merry A.H. et al., 2007; MacInnis R. J. et al., 2006; Chow W.H. et al., 1998; Lindblad M. et al., 2005).

Наследственная предрасположенность. В целом для 10% случаев РЖ характерна семейная кластеризация (Zanghieri G. et al., 1990), и отягощенный семейный анамнез что, скорее всего, является независимым (от наличия или отсутствия инфекции *H. pylori*) фактором риска возникновения заболевания (Brenner H. et al., 2000; Parsonnet J., 2000). Так, в когортном исследовании родственников больных РЖ братья и сестры (сибсы) имели двукратный увеличенный риск развития РЖ, установленный для *H. pylori*-инфекции (Leung W.K. et al., 2005).

Небольшая часть семейной кластеризации РЖ ассоциирована с рядом наследственных раковых синдромов. Так, у пациентов с семейным аденоматозным полипозом риск развития РЖ в 10 раз выше, чем в целом в популяции (Zwick A. et al., 1997; Bianchi L.K. et al., 2008). При наследственном неполипозном колоректальном раке также отмечается повышенный риск (11%) развития РЖ преимущественно кишечного типа (Aarnio M. et al., 1997). Частота развития РЖ у больных ювенильным полипозом колеблется от 12 до 20% (Coburn M.C. et al., 1995; Howe J.R. et al., 1998).

Генетические полиморфизмы. Отдельные полиморфизмы генов, регулирующих иммунный ответ, являются факторами риска РЖ. Так, лица с IL-1β-31*С или 511*Т и IL-1RN*2/*2 генотипами имеют более высокий риск развития *H. pylori*-зависимой гипохлоргидрии и РЖ (El-Omar E.M. et al., 2000). Повышенный риск прогрессирования рака с данными генотипами был в диапазоне от двух- до троскратного по сравнению с невоспалительными генотипами.

Дополнительные ассоциации с риском РЖ были отмечены для генетических полиморфизмов фактора некроза опухоли-α (ФНО-α) и IL-10. Провоспалительные генотипы ФНО-α и IL-10 были связаны с двукратным высоким риском развития некардиального РЖ. (El-Omar E.M. et al., 2003).

Дополнительные исследования показывают, что полиморфизм гена *TLR4* также увеличивает риск развития РЖ. Носители полиморфизма *TLR4* +896G имеют 11-кратный повышенный риск гипохлоргидрии и значительно более тяжелую атрофию желудка и выраженность воспаления слизистой оболочки (Hold G.L. et al., 2007).

Среди полиморфизмов других цитокинов при РЖ следует отметить IL-8. Недавний метаанализ продемонстрировал, что полиморфизм IL-8-251A >T

существенно ассоциирован с повышенным риском желудочного канцерогенеза (Cheng D. et al., 2013).

11.1.3. Патогенез рака желудка

В настоящее время считается, что развитие рака кишечного типа происходит через многоэтапный процесс, в котором нормальная слизистая последовательно трансформируется в гиперпролиферативный эпителий с последующим развитием ранней аденомы, поздней аденомы, а затем карциномы (Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л. и др., 2002). При раке толстой кишки каждый этап данной трансформации ассоциирован с определенной генетической мутацией (Fearon E.R., 1995), однако доказательств того, что при РЖ имеется сопоставимая последовательность генетических событий, не хватает (McDonald S. A. et al., 2008). Утверждение, что патогенез РЖ кишечного типа является многоступенчатым процессом, поддерживается в основном тем наблюдением, что как АГ, так и кишечная метаплазия обнаруживаются с более высокой частотой у пациентов с раком кишечного типа и в странах с высоким уровнем заболеваемости РЖ (Munoz N., Matko I., 1972).

Эта многоступенчатая модель РЖ кишечного типа, развитая в значительной степени уже неоднократно упомянутым Р. Correa и его коллегами (Correa P., 1992; Correa P et al., 1990) (рис. 11.2), предполагает, что существует временная последовательность предраковых изменений, которые в конечном счете приводят к развитию РЖ. Общей чертой инициации и прогрессирования в РЖ кишечного типа является хроническое воспаление. Инфекция *H. pylori* является основной причиной воспаления СОЖ. В подгруппе пациентов, инфицированных *H. pylori*, воспалительный процесс приводит к развитию атрофического гастрита (потеря железистой ткани) с последующим прогрессированием в кишечную метаплазию, дисплазию, ранний РЖ и, в конечном счете, распространенный РЖ. В этой связи целесообразно упомянуть одну из фундаментальных моделей развития РЖ по концепции М. Asaka и соавт. (2001), которая отводит *H. pylori* ключевую роль в формировании неопластической трансформации ткани желудка (рис. 11.3).

Рядом экспериментальных исследований подтверждено, что все этапы до развития дисплазии высокой степени потенциально обратимы (Cai X. et al., 2005; Lee C.W. et al., 2008), хотя данное мнение разделяется не всеми исследователями.

Среди генетических альтераций при РЖ наиболее часто выявляется мутация гена *TP53*, кодирующего белок-онкосупрессор p53 (60–70% случаев РЖ) (Kim J.H. et al., 1991; Victor T. et al., 1990). В свою очередь, мутации в генах *Ras*, *APC* и *Myc* при РЖ довольно редки (Kim J.H. et al., 1991). Помимо этого, при РЖ существенно снижена экспрессия генов, кодирующих белки инициации активности клеточного цикла: p16 и p27 (Abrams A.J., Wang T.C., 2010). В ряде клинических наблюдений данные изменения, как правило, ассоциировались с плохим прогнозом (Han S. et al., 1999; Takano Y. et al., 2000; Tsujie M. et al., 2000).

Гиперэкспрессия и/или амплификации целого ряда факторов роста и их рецепторов были идентифицированы при РЖ, в том числе ЦОГ-2

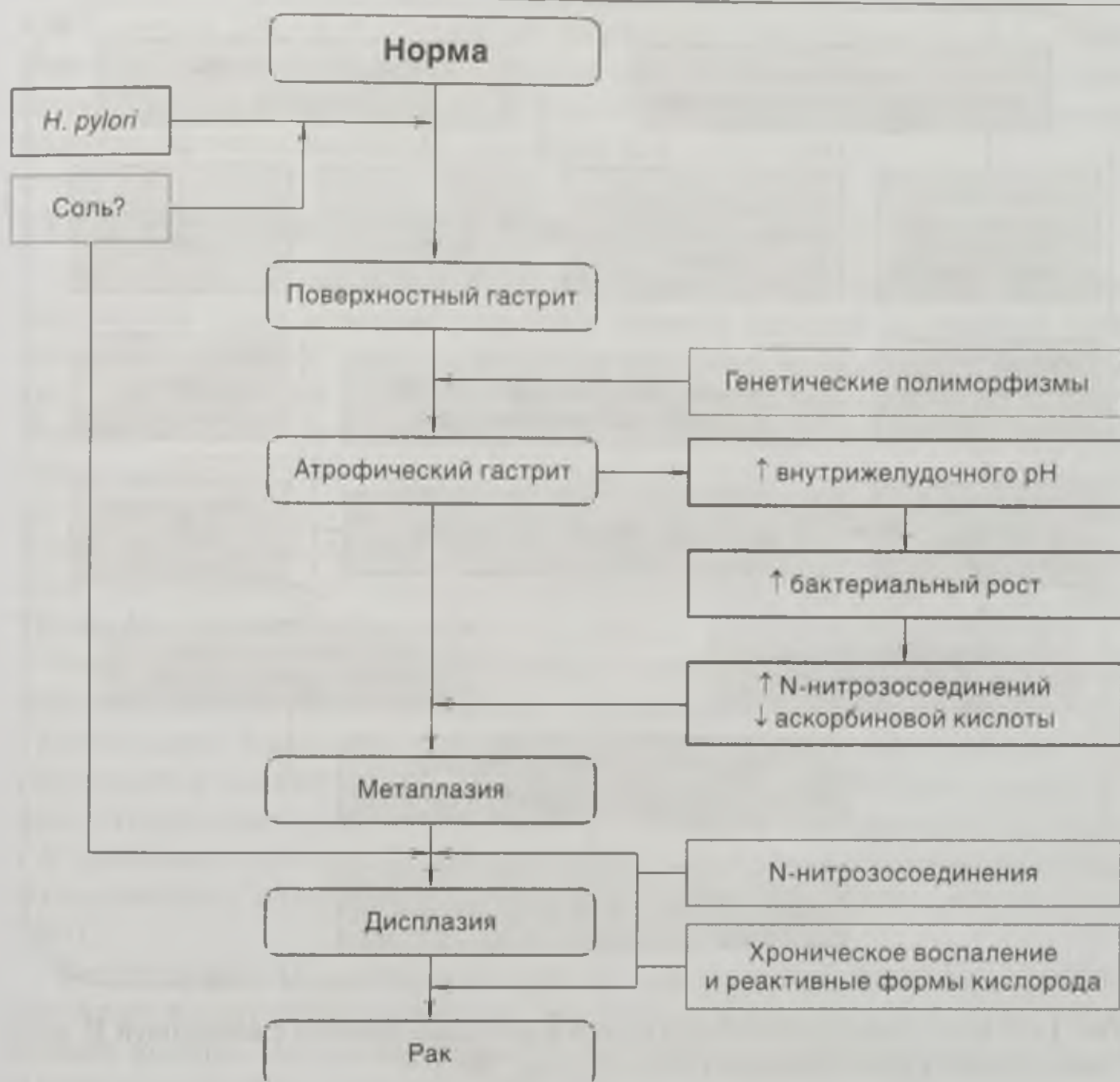


Рис. 11.2. Последовательный каскад канцерогенеза желудка (Correa P., 1992, с дополнениями)

(COX 2) (70%), фактора роста гепатоцитов (60%), фактора роста эндотелия сосудов (50%), c-Met(50%), AIB-1 (40%) и β -катенина (25%) (Stemmermann G. et al., 1994). Примерно в 15% случаев отмечены гиперэкспрессия EGF и его рецептора (EGFR), предполагая аутокринный механизм регуляции пролиферации клеток РЖ. Мутации гена *PIC3A*, который кодирует каталитическую субъединицу фосфотидилинозитол 3-киназы (PI3K), были идентифицированы в 25% случаев РЖ (Samuels Y. et al., 2004).

Следует отметить, что большинство вышеназванных альтераций (табл. 11.2) идентифицированы при РЖ кишечного типа. В свою очередь, генетический базис РЖ диффузного типа мало изучен.

На сегодняшний день наиболее изученной генетической альтерацией при диффузном типе РЖ является мутация гена *CDH1*, кодирующего E-кадгерин (Abrams A.J., Wang T.C., 2010). В целом мутации гена *CDH1* при РЖ встречаются довольно редко, однако сниженная экспрессия E-кадгерина в результате гиперметилирования промотора *CDH1* выявляется

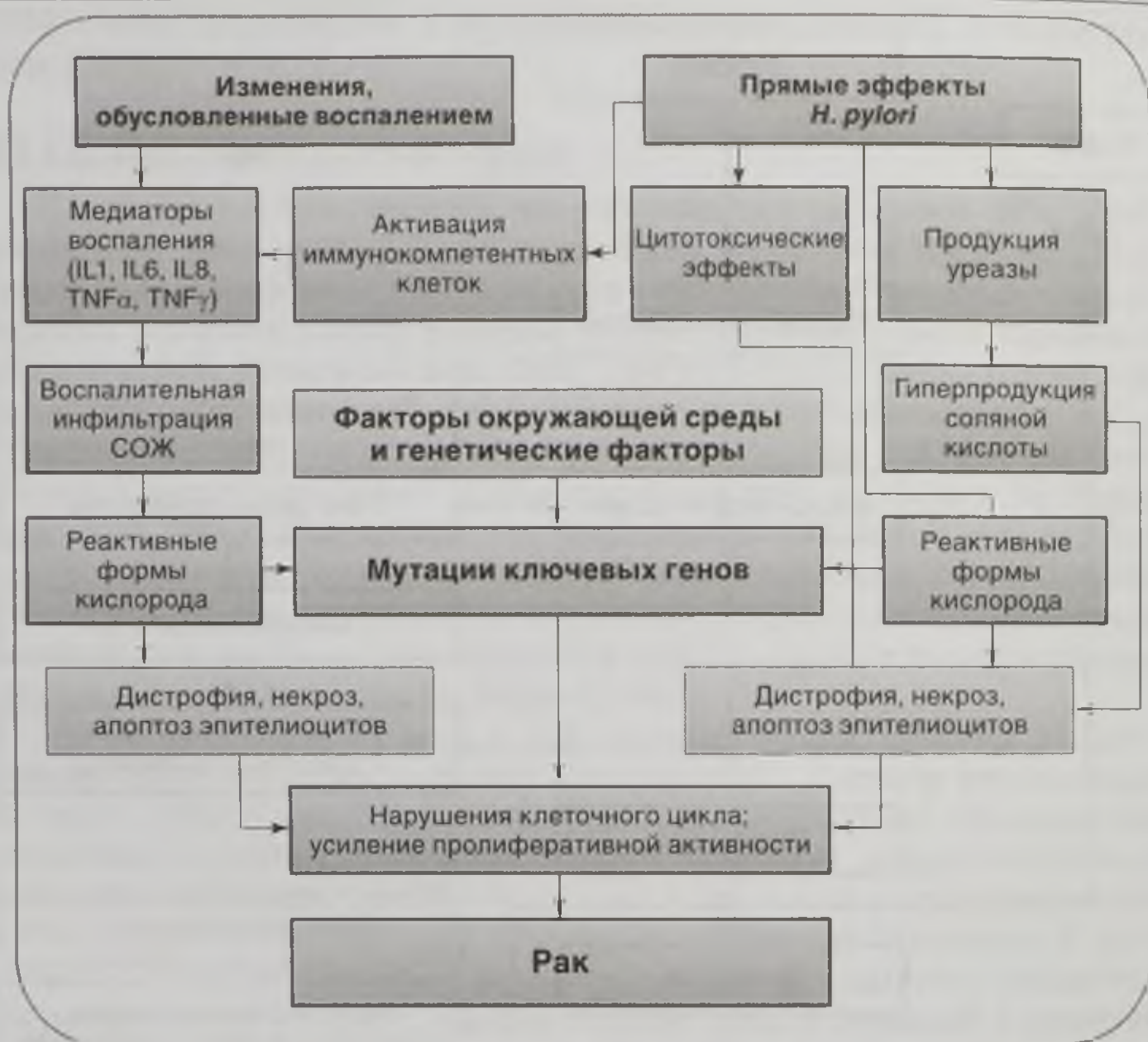


Рис. 11.3. Концепция развития рака желудка, ассоциированного с инфекцией *H. pylori* (адаптировано с изменениями из Asaka M. et al., 2001)

Таблица 11.2. Генетические изменения, ассоциированные с раком желудка (Abrams A.J., Wang T.C., 2010, с изменениями)

Изменение	Частота (%)
Сниженная экспрессия, супрессия	
<i>TP53</i>	60–70
<i>p16</i>	≈50
<i>TFF1</i>	≈50
<i>p27</i>	<50
<i>MLH1</i>	15–20
Е-кадгерин	50
Гиперэкспрессия, амплификация	
Cyclooxygenase-2 (COX-2)	70
Фактор роста гепатоцитов	60
Фактор роста эндотелия сосудов	50
c-Met	50
Amplified in breast cancer-1 (AIB-1)	40
HER2	6–23

в 50% случаев РЖ и 83% случаев РЖ диффузного типа (Tamura G. et al., 2000). Известно, что герминативные мутации данного гена ассоциированы с синдромом наследственного РЖ диффузного типа — заболевания, наследуемого по аутосомно-доминантному типу (Yoon K.A. et al., 1999).

11.1.4. Предраковые состояния

Хронический АГ (см. гл. 7) определяется как потеря специализированной железистой ткани в соответствующей области желудка и является установленным ранним морфологическим изменением, которое происходит как последовательная стадия при развитии аденокарциномы (Баранская Е.К., Ивашкин В.Т., 2002; Correa P., 1992; Dixon M.F. et al., 1996). При наличии атрофического гастрита ежегодный показатель прогрессирования РЖ составляет примерно от 0,5 до 1% (Lahner E. et al., 2005; Kokkola A. et al., 1998; Siurala M. et al., 1974; de Vries A.C. et al., 2007). Степень атрофического гастрита в желудке коррелирует с риском прогрессирования в рак (Kato I. et al., 1992; Tatsuta M. et al., 1993; Cassaro M. et al., 2000).

Существуют две формы АГ. Наиболее распространенным является мультифокальный АГ, ассоциированный с инфекцией *H. pylori* и, скорее всего, с метаплазией. Наличие инфекции *H. pylori* связано примерно с 10-кратным увеличенным риском АГ (Kuipers E.J. et al., 1995). Существуют значительные региональные различия в распространенности атрофического гастрита у *H. pylori*-инфицированных лиц, примерно с 3-кратным увеличением в Азии по сравнению с западными странами (Kuipers E.J. et al., 1995; Asaka M. et al., 2001).

Вторая форма АГ — аутоиммунный АГ, связан с наличием АПК желудочных желез и к внутреннему фактору. Эта форма атрофии ограничивается телом и дном желудка. Аутоиммунный АГ ассоциирован с пернициозной анемией и повышенным риском развития РЖ, хотя и не таким выраженным, как в случае с хеликобактерной инфекцией и индуцированным ею АГ (Kokkola A. et al., 1998; Schafer L.W. et al., 1985).

Механизмы, лежащие в основе повышенного риска развития РЖ в условиях атрофии желудка, могут быть связаны с пониженной кислотностью (ахлогидрия), которая предрасполагает к повышенному бактериальному росту прочей (исключая хеликобактер) флоры желудка, большему формированию N-нитрозосоединений и снижению концентрации аскорбиновой кислоты в просвете желудка (Sobala G.M. et al., 1989).

Кроме того, в ответ на пониженную кислотность увеличиваются сывороточные уровни гастрина. Гастрин является известным фактором роста для клеток желудка, и устойчивое повышение уровня сывороточного гастрина может способствовать их патологическому росту и соответственно увеличению риска опухолевой прогрессии (Wang T.C. et al., 2000; Watson S.A. et al., 2006).

КМ может быть подразделена на три категории по классификации Джасса и Филипе (Jass J.R., Filipe M.I., 1981). Тип I КМ является полной формой КМ, содержащий клетки Панета, бокаловидные клетки, которые секреториру-

ют сиаломуцины и абсорбирующий эпителий с хорошо развитой щеточной каемкой. Тип I КМ не ассоциирован с повышенным риском развития РЖ. Тип II, или неполная кишечная метаплазия, содержит небольшое количество абсорбирующих клеток, бокаловидные клетки, секретирующие сиаломуцины. III тип КМ является промежуточным между типом I и II и имеет свойства их обоих (Leung W.K., Sung J.J., 2002). Установлено, что наличие КМ типа II или III связано с 20-кратным увеличенным риском РЖ. Ранний РЖ развивается у 42% больных с КМ III типа в течение пяти лет последующего наблюдения, предполагая, что КМ представляет собой предраковое состояние для кишечной формы РЖ (Rokkas T. et al., 1991). Как и в случае с АГ, распространенность КМ у *H. pylori*-инфицированных лиц выше в Азии (~40%) по сравнению со странами Запада (Kuipers E.J. et al., 1995; Asaka M. et al., 2001) (см. также 7.3.2.1–7.3.2.5).

Дисплазия. Распространенность дисплазии СОЖ варьирует от самого низкого показателя 0,5% в странах с низким уровнем риска РЖ (de Vries A.C., Kuipers E.J., 2007) до 20% — в регионах с высоким риском (You W.C. et al., 1993). Проспективные исследования показали, что дисплазия низкой степени может регрессировать в 60% случаях, а от 10 до 20% случаев она прогрессирует в дисплазию высокой степени (Rugge M. et al., 1991; Di Gregorio C. et al., 1993; Rugge M. et al., 2003). Тяжелая дисплазия редко регрессирует и связана с ежегодным показателем прогрессирования в РЖ от 2 до 6% (Kokkola A. et al., 1996; Rugge M. et al., 2003; de Vries A.C. et al., 2008; Lansdown M. et al., 1990). В проспективном когортном исследовании, проведенном в Нидерландах, присутствие дисплазии высокой степени было связано с заметно повышенным риском прогрессирования в РЖ (скорректированный относительный риск 40,1) (de Vries A.C. et al., 2008) (см. также 7.3.2.1–7.3.2.5).

Полипы желудка (см. 11.5).

Болезнь Менетрие (см. 9.5).

Язва желудка (см. гл. 10).

Тактика ведения пациентов с предраковыми изменениями. Ввиду того что своевременное выявление, адекватное лечение и последующая диагностика предраковых изменений желудка имеют определяющее значение в контексте вторичной профилактики РЖ, клиницистам целесообразно использовать стандартизованную тактику ведения данной группы пациентов, приведенную в проекте Рекомендаций Российского эндоскопического общества для эндоскопистов, гастроэнтерологов, терапевтов, онкологов и хирургов (2012 г.) (рис. 11.4).

11.1.5. Клинические проявления и диагностика рака желудка

Ранний РЖ в 80% случаев протекает бессимптомно, как и ХГ (Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., 2012; Скоропад В.Ю., Бердов Б.А., 2005). При появлении симптомов они, как правило, сходны с клиническими признаками ЯБ с локализацией в желудке. При распространенном РЖ общими симптомами являются снижение массы тела (~60% пациентов) и боль в животе (~50%) (Wanebo H.J. et al., 1993). Другими симптомами являются тошнота, рвота,

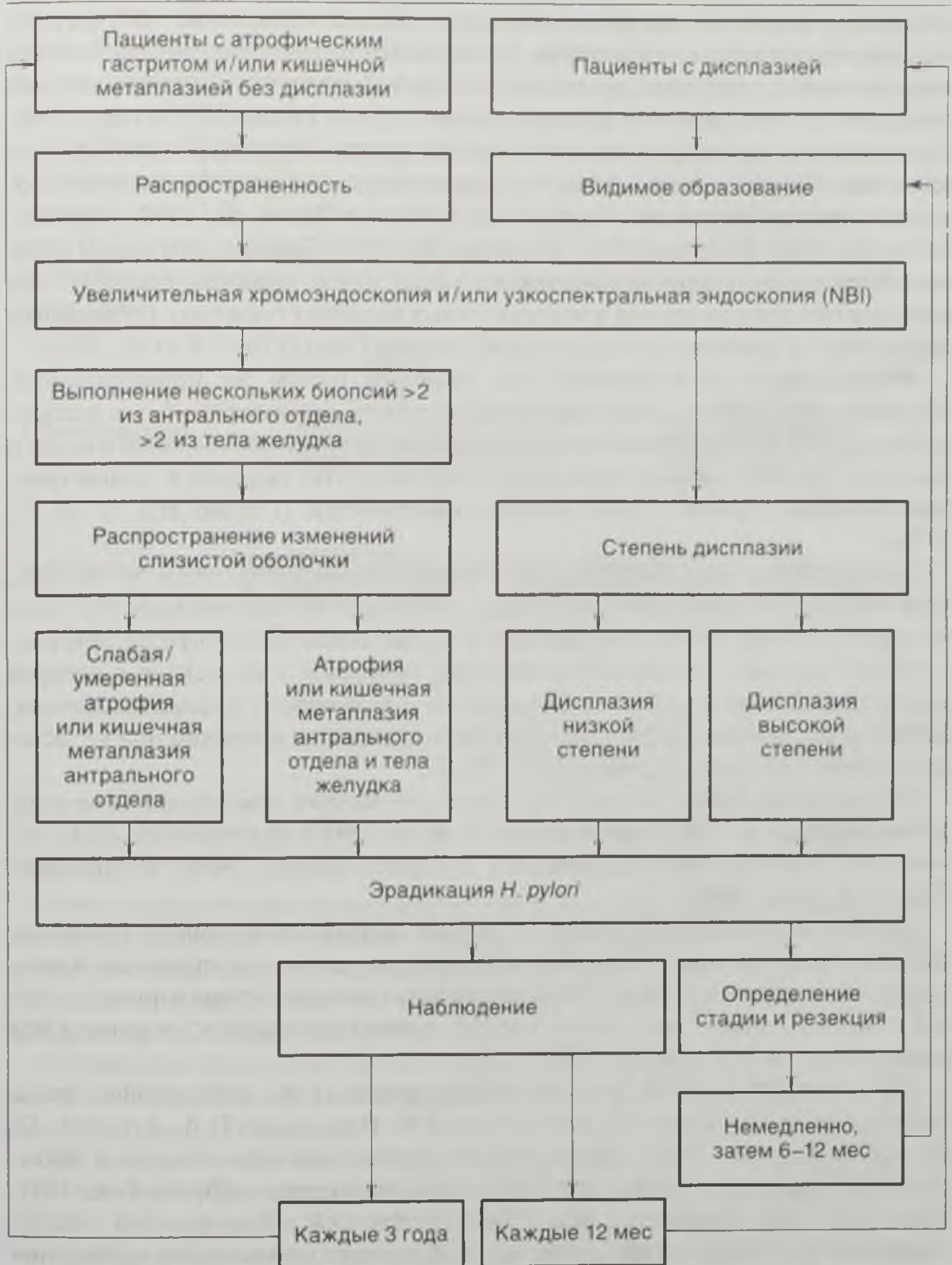


Рис. 11.4. Алгоритм тактики ведения пациентов с предраковыми изменениями желудка (Проект Рекомендаций Российского эндоскопического общества для эндоскопистов, гастроэнтерологов, терапевтов, онкологов и хирургов, 2012)

отсутствие аппетита, дисфагия, мелена и раннее насыщение. Обструкция пилорического выхода характерна для опухолей антрального отдела желудка и привратника, а опухоли кардиального отдела желудка могут вызвать явления дисфагии за счет развития псевдоахалазии кардии (Tucker H.J. et al., 1978). Редко возникают парансопластические синдромы, например тромбофлебит (симптом Труссо), невропатии, нефротический синдром и диссеминированное внутрисосудистое свертывание (Wakashin M. et al., 1980; Gragasin-Saviano L. et al., 2002; Croft P.V., Wilkinson M., 1965). Дерматологические паранеопластические синдромы возникают редко и, как правило, представлены пятнами гиперпигментации в подмышечных впадинах (акантоз), себорейным дерматитом и кожным зудом (симптом Лесера–Трела) (Yeh J.S. et al., 2000).

Физикальное обследование, как правило, ничем не примечательно. Кахексия и симптомы кишечной непроходимости являются наиболее распространенными патологическими проявлениями запущенного онкологического процесса. Иногда можно определить пальпируемую опухоль в эпигастрии, гепатомегалию, асцит и отек нижних конечностей (Dupont Jr.J. V. et al., 1978).

Лабораторные исследования, как правило, неинформативны до тех пор, пока РЖ не достигнет тяжелой стадии. Анемия и положительный тест кала на скрытую кровь могут быть связаны с хронической кровопотерей при изъязвлении опухоли. Гипопротеинемия регистрируется у пациентов с потерей массы тела. Значения уровней билирубина и активности ферментов печени, особенно щелочной фосфатазы, могут быть повышены вторично при метастазах в печень (Abrams A.J., Wang T.C., 2010).

Рак желудка в фазу метастазирования, на момент постановки диагноза, регистрируется в 33% случаев (Jemal A. et al., 2007). Наиболее распространенными местами метастазирования являются печень (40%) и брюшина (Hess K.R. et al., 2006).

Другие типичные места распространения метастазов включают пупочную область, так называемую вирховскую железу, дугласово пространство и яичники (опухоль Крукенберга). Рак желудка дает также метастазы в почки, мочевой пузырь, головной мозг, кости, сердце, щитовидную железу, надпочечники и кожу (Dupont Jr.J. V. et al., 1978).

Из инструментальных методов диагностики ЭГДС в настоящее время является методом выбора для диагностики РЖ (Никифоров П.А., Бурков С.Г., Данько А.Н. и др., 2008). Целесообразно проведение многоточечной биопсии (6–8 фрагментов) из трудно заживающих язв желудка (Франк Г.А., 1997; Черноусов А.Ф., Волынчик К.Е., 2004; Farley D.R., Donohue J.H., 1992). Американская гастроэнтерологическая ассоциация рекомендует проведение эндоскопии у пациентов старше 55 лет с впервые выявленной диспепсией и у пациентов моложе 55 лет, которые имеют так называемые тревожные симптомы (снижение массы тела, рецидивирующая рвота, дисфагия, признаки желудочного кровотечения и анемия) (Talley N.J., 2005). Пациенты с явлениями диспепсии, у которых эмпирическое применение ИПП и эрадикация инфекции *H. pylori* не устраняют симптомы, должны также пройти процедуру эндоскопического исследования. Основой для данных рекомендаций явля-

ется низкая заболеваемость РЖ у лиц моложе 55 лет. Особенно внимательно необходимо обследовать пациентов с признаками скрытой кровопотери и отсутствием патологии со стороны толстой кишки при проведении эндоскопического исследования.

Согласно Парижской эндоскопической классификации поверхностных желудочно-кишечных неоплазий принято выделять 3 типа изменений: выступающие (тип 0-I), поверхностные (тип 0-IIa, 0-IIb и 0-IIc) и углубленные (тип 0-III) (рис. 11.5). Наиболее часто встречается подтип 0-IIc (The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: Esophagus, stomach, and colon., 2003).

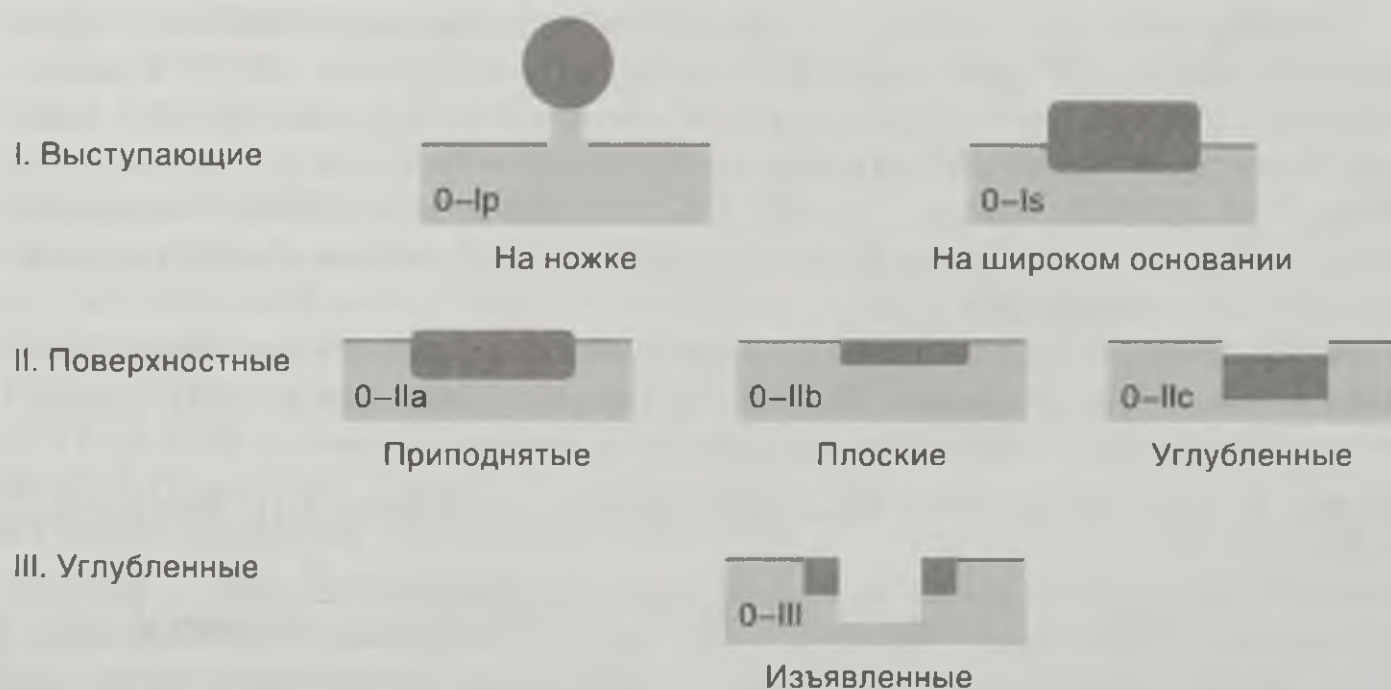


Рис. 11.5. Парижская эндоскопическая классификация поверхностных желудочно-кишечных неоплазий

Рентгенологическое исследование верхних отделов ЖКТ с контрастированием в значительной степени заменяет эндоскопию верхнего отдела ЖКТ в качестве начального метода выбора для диагностики РЖ и имеет чувствительность от 60 до 70% при 90% специфичности, особенно на поздних стадиях РЖ (Archer A.G., Grant D.C., 1991).

Результаты применения КТ для диагностики ранних стадий РЖ у 39 пациентов из Южной Кореи показали чувствительность от 73 до 76% (Shin K.S. et al., 2007).

На сегодняшний день не определен надежный сывороточный маркер с достаточной чувствительностью и специфичностью для диагностики РЖ. Низкий уровень сывороточного пепсиногена I, низкие соотношения пепсиногена сыворотки к пепсиногену II и гипергастринемия были зарегистрированы у пациентов с АГ и кишечной метаплазией, но ценность в обнаружении РЖ была неоднозначной (Kitahara F. et al., 1999; Westerveld B.D. et al., 1987). При скрининговом исследовании 17 000 лиц в Японии положительный тест на пепсиноген (определенный как сывороточный пепсиноген I < 50 мкг/л и соотношение пепсиноген I/II < 3), в сочетании с исследованием верхнего отдела ЖКТ, обнаружили РЖ у 0,28% лиц (~1 на 350), при этом у 88% из них был обнаружен ранний РЖ (Ohata H et al., 2005). Основным недо-

статком данного теста является низкая специфичность для диагностики РЖ (Mukoubayashi C. et al., 2007).

Карциноэмбриональный антиген (СЕА) сыворотки и карбогидратный антиген 19–9 (СА 19–9) также могут быть использованы для диагностики РЖ, хотя их чувствительность достаточно низкая (Fernandez-Fernandez L. et al., 1996), а повышенные уровни могут наблюдаться также при других злокачественных новообразованиях. Указанные опухолевые маркеры часто повышены при рецидивирующем РЖ, особенно у пациентов, которые имели повышенные уровни до хирургического удаления опухоли (Takahashi Y. et al., 2003).

В более поздних исследованиях анализировали информативность для ранней диагностики РЖ трансформирующего фактора роста- $\beta 1$, СА 72–4, опухолевую М2-пируваткиназу, фактор роста гепатоцитов и другие пробы в качестве потенциальных маркеров наличия опухолевого процесса (Li X. et al., 2008; Goyal V. et al., 2007; Kumar Y. et al., 2007; Tanaka K. et al., 2004). Результаты неоднозначные, и требуются более масштабные исследования, чтобы определить их клиническое значение.

Наиболее часто используемой в клинической практике классификационной системой стадирования РЖ является система TNM¹ (табл. 11.3), используемая Международным союзом по борьбе против рака.

Таблица 11.3. Классификация рака желудка по TNM системе (Sobin L.H., Wittekind C., 1997)

	N0	N1	N2	N3	M1 (любое N)
Tis	0	—	—	—	—
T1	IA	IB	II	IV	IV
T2	IB	II	IIIA	IV	IV
T3	II	IIIA	IIIB	IV	IV
T4	IIIA	IV	IV	IV	IV

T — опухоль, N — вовлечение лимфатических узлов, M — метастазы

Точная постановка диагноза РЖ является важным моментом при принятии решения о выборе лечения. Эндоскопическая ультрасонография (ЭУЗИ) является наиболее хорошо изученным методом для определения стадии РЖ и остается методом выбора. Тем не менее совершенствование визуализационных методик (КТ и МРТ) делают их потенциальной альтернативой ЭУЗИ (Abrams A.J., Wang T.C., 2010).

ЭУЗИ позволяет визуализировать все слои стенки желудка. Слизистая оболочка желудка, ее поверхностный слой, представлена первым экзогенным слоем, а более глубокая часть СО — гипозоногенным вторым слоем; подслизистая представлена третьим экзогенным слоем, а мышечная оболочка — как гипозоногенный четвертый слой и серозная оболочка — в виде экзогенного пятого слоя (Nicholson D.A., Shorvon P.J., 1993). Точность ЭУЗИ при определении T стадии колеблется от 67 до 92%, при этом точность определения поражения серозной оболочки варьирует в диапазоне от 78 до 100% (Kwee R.M., Kwee T.C., 2007).

¹ TNM [от Tumor — опухоль, Node — узел (лимфатический), Metastasis — метастазы] — классификация опухолей.

ЭУЗИ особенно полезно для определения стадии раннего РЖ, который может быть потенциально резецирован эндоскопически. В исследовании 295 пациентов с ранним РЖ применение высокочастотной ЭУЗИ показало 90% точность в распознавании опухолевой инвазии слизистой и подслизистой оболочки (Yoshida S. et al., 2005).

ЭУЗИ является информативной методикой при определении N стадии опухолевого процесса. При этом диагностическая точность варьирует в диапазоне от 50 до 80% (Kuntz C., Herfarth C., 1999; Habermann C.R. et al., 2004; Polkowski M. et al., 2004; Wang J.Y. et al., 1998; Xi W.D. et al., 2003). Конкретная трудность с определением N-стадии заключается в том, что многие небольшие лимфатические узлы могут скрывать метастазы (Monig S.P. et al., 1999).

Достижения в области технологий визуализации значительно улучшили способность КТ в определении стадии опухоли желудка. Так, при мультиспиральной КТ стенка желудка может быть представлена как три отдельных слоя (внутренний слой, соответствующий слизистой оболочке, промежуточный слой, соответствующий подслизистой, и внешний слой, соответствующий мышечной и серозной оболочкам). Мультиспиральная КТ, по-видимому, имеет сравнимую точность с ЭУЗИ в плане определения стадий T и N. Точность мультиспиральной КТ для постановки T стадии колеблется от 77 до 89% и выявляет вовлечение серозной оболочки с точностью от 83 до 100% (Kwee R.M., Kwee T.C., 2007). Как и все другие методы визуализации, КТ имеет трудности в визуализации метастазов в лимфоузлы малых размеров (меньше 5 мм). В настоящее время роль КТ заключается главным образом в обнаружении отдаленных метастазов и в качестве дополнения к ЭУЗИ для оценки регионального поражения лимфатических узлов (Abrams A.J., Wang T.C., 2010).

МРТ с контрастированием (гадолиний) также используется для постановки диагноза РЖ. МРТ подобна КТ в своих преимуществах (возможность находить отдаленные метастазы) и недостатках (необходимо адекватное растяжение желудка). Точность МРТ колеблется от 90 до 93% для постановки T стадии и от 91 до 100% для постановки N стадии процесса (Kwee R.M., Kwee T.C., 2007). Однако, учитывая небольшое количество исследований, МРТ не может еще выступать в качестве метода выбора для постановки диагноза РЖ.

11.1.6. Прогноз и лечение

За последние несколько десятилетий смертность от РЖ заметно снизилась в большинстве регионов мира (Jemal A. et al., 2002). Тем не менее РЖ остается болезнью, характеризующейся плохим прогнозом и высокой смертностью, уступая только раку легких как ведущей причине онкологической смертности в мире.

Опухоли кардиального отдела желудка имеют гораздо худший прогноз по сравнению с новообразованиями, локализованными в некардиальной зоне, с более низким показателем 5-летней выживаемости (Crew K.D., Neugut A.I., 2006). В целом в европейских странах относительные показатели 5-летней выживаемости для РЖ варьируют от 10 до 20% (Berrino F. et al., 1999).

Хирургическое лечение остается основным методом лечения РЖ (Чхи-квадзе В.Д., Сдвижков А.М., Макарова Е.Э. и др., 2005; Хвастунов Р.А., Данилов С.П., 2007). Кроме того, хирургическое вмешательство часто обеспечивает наиболее эффективное паллиативное купирование симптоматики, особенно в плане восстановления нарушенной эвакуации, обусловленной опухолевой обструкцией. В некоторых случаях хирургическое вмешательство необходимо для диагностики, как в случаях незаживающих язв желудка с отрицательными результатами биопсии или в случаях со стойкой обструкцией привратника, предполагая антральную карциному. Хирургическое вмешательство следует проводить в большинстве случаев РЖ. Тем не менее при наличии диффузного типа рака, обширного метастатического процесса, забрюшинной инвазии или перитонеального карциноматоза, а также если пациент имеет серьезные сопутствующие заболевания, прогноз оперативного лечения может быть достаточно неблагоприятным (Abrams A.J., Wang T.C., 2010).

Хирургическое вмешательство, и лапароскопия в частности, может быть полезным в постановке диагноза рака. Лапароскопия может помочь также определить резектабельность первичной опухоли. Лапароскопический перитонеальный лаваж используется для обнаружения скрытых интраперитонеальных свободных раковых клеток. Положительный перитонеальный лаваж значительно коррелирует с возможным развитием перитонеальных метастазов (Nakagawa S. et al., 2007).

В целом тотальная гастрэктомия выполняется при проксимальных опухолях желудка и диффузном РЖ, частичная гастрэктомия — при опухолях в дистальном отделе желудка.

Эндоскопические методики лечения. Достижения в области эндоскопической технологии позволили использовать эндоскопическую резекцию слизистой оболочки и эндоскопическое иссечение (диссекцию) подслизистого слоя в качестве лечебных мероприятий при отдельных ранних стадиях РЖ. Эти методики широко используются при лечении рака кишечного типа в Японии, где исследования показали, что только 3,5% пациентов с РЖ размером от 2 до 3 см имеют поражение лимфатических узлов. Опухоли размером 4,5 см и более имеют 50% шанс распространения в подслизистый слой и, следовательно, имеют меньше шансов быть эндоскопически удаленными (Yamao T. et al., 1996).

Для выбора проведения эндоскопической резекции слизистой оболочки при РЖ разработаны следующие критерии:

- рак локализован в слизистой оболочке, и лимфатические узлы не вовлечены (данные ЭУЗИ);
- максимальный размер опухоли меньше 2 см, когда опухолевое поражение слегка возвышено (тип IIa), и менее 1 см, когда опухоль плоская или слегка снижена (тип IIb или IIc соответственно) без язвенного рубца;
- нет никаких признаков множественного ракового поражения желудка или одновременно других злокачественных новообразований абдоминальной области;
- рак кишечного типа (Soetikno R. et al., 2005).

Как правило, с помощью эндоскопической резекции слизистой оболочки не представляется возможным удалить целиком опухоли размером больше 1,5–2 см. Методика эндоскопического иссечения (диссекции) подслизистого слоя, разработанная в Японии, позволяет единым блоком удалить крупные ранние раки желудка. При эндоскопическом иссечении (диссекции) подслизистого слоя инъекция физиологического раствора в подслизистый слой выполняется с последующим использованием эндоскопических электрохирургических ножей, чтобы резецировать всю опухоль (Kakushima N., Fujishiro M., 2008). В дополнение к резекции R0, эндоскопическое иссечение (диссекция) подслизистого слоя позволяет более точно провести гистологическую оценку глубины инвазии и лимфоваскулярного вовлечения и соответственно оценить риск наличия метастазов в лимфатических узлах. Если предварительная оценка не обнаруживает регионарное поражение лимфатических узлов, то могут быть удалены и более обширные поверхностные поражения СО. Рецидивы после проведения данного метода лечения регистрируются менее чем в 3% (Kakushima N., Fujishiro M., 2008). При этом следует иметь в виду, что в связи с большим размером удаляемых опухолевых поражений риск перфорации является относительно высоким (от 2 до 6%) (Imagawa A. et al., 2006; Onozato Y. et al., 2006). Однако перфорация, выявленная рано, в целом может быть пролечена с использованием эндоскопического клипирования (Kakushima N., Fujishiro M., 2008).

Неоперабельные пациенты. В западных странах около 75% больных РЖ находятся в неоперабельной стадии болезни (Nicholson D.A., Shorvon P.J., 1993). К сожалению, РЖ довольно устойчив к обычной химиотерапии (De Vita F. et al., 2007). Большинство исследований, анализирующих эффективность адъювантной химиотерапии, показали регрессию риска смерти в диапазоне от 15 до 20% (Earle C.C., Maroun J.A., 1999; Janunger K.G. et al., 2002). Более поздние рандомизированные исследования эффективности цисплатина или эпирубицина не обнаружили аналогичных преимуществ (Di Costanzo F. et al., 2008; Bouche O. et al., 2005). Вместе с тем предоперационная химиотерапия значительно улучшает показатель пятилетней выживаемости (36% против 23%), без прогрессирования опухоли (отношение рисков 0,66) и общей выживаемости (отношение рисков 0,75) (Cunningham D. et al., 2006). В результате в настоящее время она считается приемлемым вариантом лечения РЖ.

Несколько рандомизированных клинических исследований продемонстрировали эффективность лекарственной терапии цисплатином (Ross P. et al., 2002; Ajani J.A. et al., 2007). Относительно недавнее клиническое исследование, использующее режим ЭОК (эпирубицин, оксалиплатин и капецитабин), установило, что он не уступает режиму с применением цисплатина с медианой выживаемости 11,2 мес (Cunningham D. et al., 2008). Пользой ЭОК режима является замена оксалиплатина и капецитабина на цисплатин и фторурацил соответственно, приводя к большему удобству применения, простоте введения и потенциально меньшим количествам побочных эффектов (Abrams A.J., Wang T.C., 2010).

В последние годы наибольшие перспективы в лекарственной терапии злокачественных опухолей, в том числе и РЖ, связаны с применением таргетной

терапии, направленной на ключевые сигнальные молекулы, ассоциированные с канцерогенезом. Так, при РЖ в 6–23% случаев наблюдается амплификация протоонкогена HER2 — рецептора с тирозинкиназной активностью, кодируемого геном *ERBB2* (Matsuoka T., Yashiro M., 2015). Гиперэкспрессия HER2 преимущественно выявляется при РЖ кишечного типа (32%) по сравнению с диффузным типом (6%) (Gravalos C., Jimeno A., 2008). Аберрантная активность HER2 приводит к индукции сигнальных путей Ras/Raf/MAPK и PI3K/Akt/mTOR, ассоциированных с процессами пролиферации и дифференцировки опухолевых клеток (Matsuoka T., Yashiro M., 2015). В клиническом плане данные альтерации определяют агрессивность течения заболевания и плохой прогноз (De Vita F. et al., 2014).

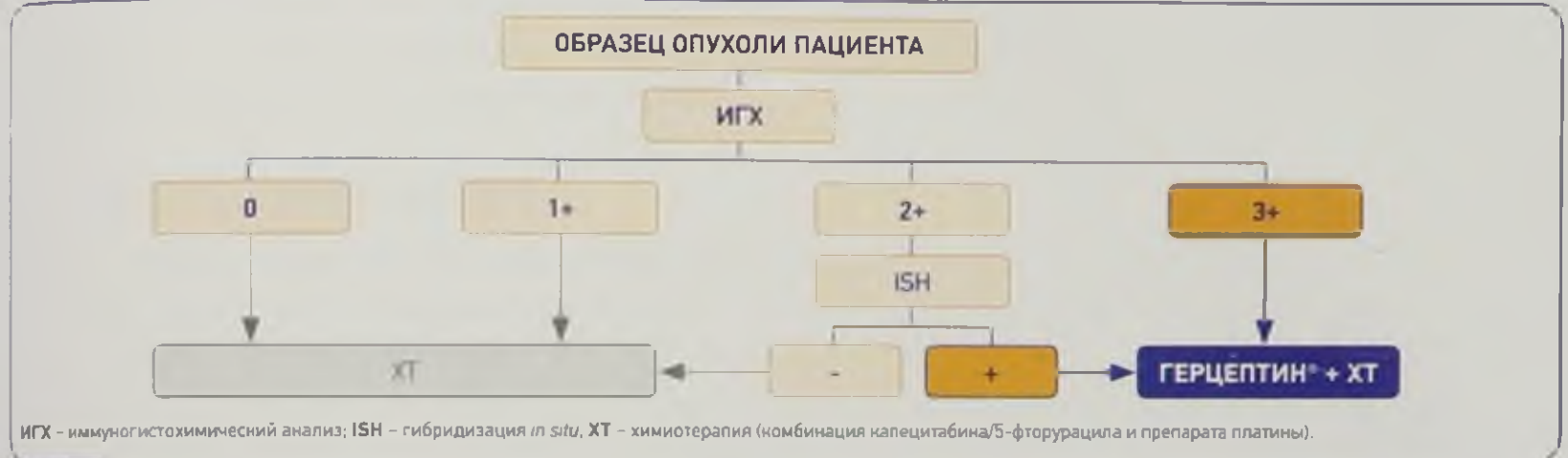
С 2010 г. в России применяется трастузумаб (рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело, которое избирательно связывается с внеклеточным доменом рецептора HER2) для лечения пациентов с распространенным РЖ или аденокарциномой пищеводно-желудочного перехода с опухолевой гиперэкспрессией HER2 в комбинации с капецитабином или внутривенным введением 5-фторурацила и препаратом платины в случае отсутствия предшествующей противоопухолевой терапии по поводу метастатической болезни. Результаты открытого рандомизированного многоцентрового исследования ToGa показали, что добавление трастузумаба в схему лечения РЖ значительно улучшает все показатели эффективности терапии: увеличивает частоту контроля над заболеванием до 79%, приводит к снижению риска смерти на 26% в сравнении с применением только химиотерапии (ОР 0,74; $p=0.0046$) (Bang Y.J. et al., 2010). Уровень экспрессии белка HER2 является предиктором клинической эффективности трастузумаба: преимущество в общей выживаемости наиболее выражено у пациентов с высоким уровнем экспрессии HER2 [с уровнем 3+, по данным иммуногистохимического анализа (ИГХ) или с уровнем 2+, по данным ИГХ], и положительным результатом флюоресцентной гибридизации *in situ* (FISH). Среди таких пациентов медиана общей выживаемости (ОВ) при лечении трастузумабом в сочетании с химиотерапией составила 16,8 в сравнении с 11,8 мес — у пациентов, получавших только химиотерапию (Bang Y.J. et al., 2010).

Влияние HER2-статуса и терапии трастузумабом на прогноз заболевания у больных распространенным РЖ оценено в крупном ретроспективном исследовании 364 случаев РЖ. Медиана ОВ HER2-положительных больных, получавших трастузумаб ($n=43$; 24,7 мес; 95% ДИ 15,6–35,1 мес), была статистически значимо выше медианы ОВ HER2-отрицательных пациентов (13,9 мес). ОВ HER2-положительных больных, не получавших трастузумаб ($n=15$), была сопоставима с ОВ больных, имеющих HER2-негативный статус опухоли (13,5 мес, 95% ДИ 3,6 — верхняя граница не достигнута) (Shitara K. et al., 2013).

Таким образом, включение трастузумаба в схему медикаментозной терапии улучшает прогноз больных с HER2-положительным распространенным РЖ

HER2: БИОМАРКЕР, МЕНЯЮЩИЙ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ РАКА ЖЕЛУДКА ИЛИ ПИЩЕВОДНО-ЖЕЛУДОЧНОГО ПЕРЕХОДА

Алгоритм определения HER2 статуса при HER2-положительном распространенном раке желудка или пищеводно-желудочного перехода



Иммуногистохимические критерии оценки HER2 статуса при распространенном раке желудка или пищеводно-желудочного перехода


Шкала	Образец, полученный при операции – характер окрашивания	Образец, полученный при биопсии – характер окрашивания	Оценка гиперэкспрессии HER2
0	Отсутствие реакции или мембранная реакция в <10% опухолевых клеток	Отсутствие реакции или отсутствие мембранной реакции во всех опухолевых клетках	Результат отрицательный
1+	Слабая/едва заметная мембранная реакция в ≥10% опухолевых клеток; частичная реакция клеточной мембраны	Кластер опухолевых клеток со слабой/едва заметной мембранной реакцией, независимо от процента окрашиваемых опухолевых клеток	Результат отрицательный
2+	Слабая или умеренная полная, базально-латеральная или латеральная мембранная реакция в ≥10% опухолевых клеток	Кластер опухолевых клеток со слабой или умеренной полной, базально-латеральной или латеральной реакцией мембраны, независимо от доли окрашенных опухолевых клеток	Результат спорный (требуется подтверждение FISH)
3+	Выраженная полная, базально-латеральная или латеральная реакция мембраны в ≥10% опухолевых клеток	Кластер опухолевых клеток с выраженной полной, базально-латеральной или латеральной реакцией мембраны, независимо от доли окрашенных опухолевых клеток	Результат положительный

Герцептин® в комбинации с химиотерапией – стандарт лечения больных HER2-положительным распространенным раком желудка или пищеводно-желудочного перехода

Показания и применение. Метастатический рак молочной железы с опухолевой гиперэкспрессией HER2, в виде монотерапии, после одной или более схем химиотерапии, в комбинации с паклитакселом или доцетакселом, в случае отсутствия предшествующей химиотерапии (первая линия терапии), в комбинации с ингибиторами эромлазы при полномочном гормональном рецепторах (эстрогенового и/или прогестеронового) у женщин в постменопаузе. Ранние стадии рака молочной железы с опухолевой гиперэкспрессией HER2, в виде адъювантной терапии после проведения хирургического вмешательства, завершения химиотерапии (неoadъювантной или адъювантной) и лучевой терапии; в комбинации с паклитакселом и доцетакселом после адъювантной химиотерапии доксорубицином и циклофосфамидом, в комбинации с адъювантной химиотерапией, состоящей из доцетаксела и карбоплатины, в комбинации с неoadъювантной химиотерапией и последующей адъювантной монотерапией препаратом Герцептин®, при местно-распространенном (включая воспалительную форму) заболевании или в случаях, когда размер опухоли превышает 2 см в диаметре. Распространенная аденокарцинома желудка или пищеводно-желудочного перехода с опухолевой гиперэкспрессией HER2 в комбинации с капецитабином или внутривенным введением фторурацила и препаратом платины в случае отсутствия предшествующей противоопухолевой терапии по поводу метастатической болезни. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность и тростурабулу, любому компоненту препарата в 1 мл бензиловому спирту, содержащемуся в качестве консерванта в блистеристической упаковке для инъекций, прилегающей и каждому многодозовому флакону 600 мг, или белку яича. Беременность и период грудного вскармливания. Дети и подростки до 18 лет (эффективности и безопасности применения у детей не установлено). Ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, сопутствующие заболевания легких или метастазы в легкие, предшествующая терапия кардиотоксичными лекарственными средствами, в т.ч. антрациклином, циклофосфамидом, фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) <50%, пожилой возраст. **Побочные действия.** Следующие нежелательные реакции, связанные с препаратом Герцептин®, возникали у ≥10% пациентов. Нарушения со стороны центральной нервной системы: головные боли, головокружение, повышение температуры тела, сонливость, слабость, спутанность сознания, парестезии, судороги, тремор, головная боль. Нарушения со стороны органа зрения: конъюнктивит, слезотечение, сухость глаз, боль в глазах. Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: снижение и повышение артериального давления, нарушение сердечного ритма, седдцебиение, трепетание предсердий или мерцательная тахикардия, снижение фракции выброса левого желудочка. Нарушения со стороны дыхательной системы: органогенная пневмония и средостенная опухоль, одышка, кашель, носовое кровотечение, риноррея. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: диарея, рвота, тошнота, запор, боль в животе, диспепсия, запор. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: эритема, сыпь, отек лица. Нарушения со стороны костно-мышечной и соединительной тканей: артралгия, мышечная слабость, миалгия. Общие расстройства: боль в спине, диспепсия, запор. Нарушения со стороны лабораторных показателей: транзиторное повышение активности печеночных трансаминаз. **Дополнительная информация.** Женщины детородного возраста во время лечения препаратом Герцептин® и на протяжении 7 месяцев после окончания лечения необходимо использовать надежные методы контрацепции. В случае наступления беременности необходимо немедленно обратиться к врачу. При применении препарата Герцептин® были зарегистрированы следующие нежелательные реакции, связанные с течением беременности, послеродовыми и перинатальными состояниями: олигоспермидоз, фатальная гипоплазия легких и гипоплазия и/или нарушение функции почек у плода (частота возникновения неизвестна). Возникновение прехимических побочных эффектов не рассматривается во время лечения и, как минимум, в течение 7 месяцев после окончания терапии препаратом Герцептин®. **Полная информация о препарате Герцептин® представлена в инструкции по медицинскому применению. РУ П N011932/01, П N012038/01.**


О нежелательных реакциях при применении препарата Герцептин® а также в случае наступления беременности во время лечения препаратом Герцептин® или в течение 7 месяцев после последней дозы препарата просим немедленно сообщать об этом в группу безопасности лекарственных средств Рош по телефону +7 (495) 229-29-99, через сайт www.roche.ru или по электронной почте moscow_da@roche.com

Литература: 1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Gastric Cancer, Version 2.2013. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Герцептин® РУ П N012038/01. 3. Bang YJ et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy or chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomized controlled trial. The Lancet 2010; 376: 687-697. 4. Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей Общества онкологов-химиотерапевтов: ноябрь 2012; <http://www.roncologyweb.ru/standards/RUSSCO/>



Герцептин®
трастузумаб
Точность • Сила • Результат

ЗАО «Рош-Москва»
Официальный дистрибьютор
«Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)
Россия, 107031 г. Москва
Трубная площадь, дом 2
Бизнес-центр «Неглинная Плаза»
Тел.: +7 (495) 229-29-99
Факс: +7 (495) 229-79-99
www.roche.ru



2015-1048, март 2015

по сравнению с HER2-отрицательными пациентами. Важно отметить, что применение трастузумаба не увеличивает токсичность лекарственной терапии, нет различий в общем профиле безопасности терапии с использованием трастузумаба и стандартной терапии, включая нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы.

11.1.7. Профилактика

Ввиду того что РЖ ассоциирован с плохим прогнозом, реализация стратегии первичной профилактики является значимой задачей современной медицины (Crew K.D., Neugut A.I., 2006; Abrams A.J., Wang T.C., 2010). В настоящее время рассматриваются несколько стратегий хемотрениции РЖ, среди которых эрадикация инфекции *H. pylori*, а также применение НПВП являются наиболее изученными.

Эрадикация инфекции H. pylori. С учетом ключевой роли инфекции *H. pylori* в генезе РЖ эрадикация этого микроорганизма рассматривается как основная тактика хемотрениции данного злокачественного новообразования (Abrams A.J., Wang T.C., 2010).

В экспериментальных исследованиях на монгольских песчанках и мышях было показано, что ранняя эрадикация инфекции *H. pylori* успешно предупреждает развитие РЖ, а также способна частично обратить процессы атрофии и метаплазии (Shimizu N. et al., 2000; Nozaki K. et al., 2003; Cai X. et al., 2005). Эти данные послужили инициацией крупных клинических исследований по идентификации роли эрадикации *H. pylori* в качестве хемотрениции РЖ у людей.

Клиническими исследованиями, проведенными к настоящему времени, было показано, что ЭТ эффективно предотвращает РЖ в том случае, если она назначается до развития предраковых состояний. Так, ряд интервенционных исследований подтвердил, что эрадикация *H. pylori* является наиболее эффективным методом профилактики РЖ, однако ее хемотренициальная эффективность выше при отсутствии атрофического гастрита или кишечной метаплазии (You W.C. et al., 2006; Take S. et al., 2005). Недавний метаанализ шести крупных исследований (6695 пациентов преимущественно азиатской национальности) с периодом наблюдения 4–10 лет показал, что ОШ для РЖ после эрадикации *H. pylori* составляет 0,65 (95% ДИ 0,43–0,98) (Fuccio L. et al., 2009).

Что касается предраковых изменений желудка, то согласно ряду наблюдений атрофия в некоторой степени может подвергаться регрессии, однако данные по этому вопросу весьма противоречивы (De Vries A.C., Kuipers E.J., 2007). Недавно проведенный метаанализ показал, что атрофия может подвергаться обратному развитию только в теле желудка, но не в антральном отделе (Wang J. et al., 2011). В свою очередь, общепринятым является мнение, что кишечная метаплазия является необратимой (Rokkas T. et al., 2007; Abrams A.J., Wang T.C., 2010; Wang J. et al., 2011).

НПВП. Как известно, НПВП являются неселективными ингибиторами циклооксигеназ (ЦОГ). В нормальной слизистой оболочке ЖКТ ЦОГ-2 обычно не экспрессируется, однако данная изоформа повышена в тканях РЖ, а также предраковых изменениях этого органа (кишечная метаплазия, дисплазия) (Howe L.R., Dannenberg A.J., 2002; Saukkonen K. et al., 2003). Экспрессия ЦОГ-2 ассоциирована с агрессивным паттерном клеточного роста и ангиогенезом (Abrams A.J., Wang T.C., 2010), в связи с этим ингибирование данного фермента может иметь определенные преимущества в рамках хемотропии РЖ.

Один из ранних метаанализов продемонстрировал существенную связь между применением любого НПВП, включая ацетилсалициловую кислоту (аспирин[®]), и снижением риска РЖ (ОР=0,78, 95% ДИ=0,69–0,87) (Wang W.H. et al., 2003). Подобные результаты были выявлены в более современном метаанализе, оценивающем роль ацетилсалициловой кислоты (аспирина[®]) к развитию некардиального РЖ (ОР=0,62, 95% ДИ 0,55–0,69) (Yang P. et al., 2010).

Антиоксиданты. Данные о роли антиоксидантов в хемотропии РЖ весьма противоречивы. С одной стороны, эпидемиологические исследования свидетельствуют о сниженном риске РЖ у лиц, принимающих высокие дозы антиоксидантов, с другой — результаты проведенных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований не выявили подобной тенденции при приеме витаминов А, С, Е и селена (Larsson S.C. et al., 2007; Plummer M. et al., 2007; You W.C. et al., 2006). Таким образом, к настоящему времени не существует достаточной доказательной базы по применению антиоксидантов в качестве профилактики РЖ.

Зеленый чай. Существует предположение, что зеленый чай обладает протективным эффектом в отношении развития злокачественных опухолей. Стоит отметить, что данное мнение не лишено теоретического обоснования. Полифенолы и другие метаболиты, присутствующие в зеленом чае, например эпигаллокатехин-3-галлат, и другие катехины обладают различными противоопухолевыми эффектами, которые заключаются в индукции апоптоза, ингибировании роста опухолевых клеток и пролиферации, а также снижении экспрессии ЦОГ-2 (Masuda M. et al., 2003; Henning S.M. et al., 2013).

Недавний анализ эпидемиологических исследований, включивший в себя 10 исследований типа «случай-контроль» и 7 когортных исследований, продемонстрировал, что текущих данных явно недостаточно, чтобы судить о профилактическом действии зеленого чая на развитие РЖ (Hou I.C. et al., 2013). Таким образом, необходимы проспективные контролируемые исследования для определения роли зеленого чая в превенции РЖ.

ЛИТЕРАТУРА

- Аруин Л.И. Из 100 инфицированных *Helicobacter pylori* рак, желудка возникает у двоих. Кто они? // Экспер. и клин. гастроэнтерол. — 2004. — № 1. — С. 12–18.
- Баранская Е.К., Ивашкин В.Т. Клинический спектр предраковой патологии желудка // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2002. — № 3. — С. 7–14.

Ивашкин В.Т., Шептулин А.А. Боли в животе. — М.: МЕДпресс-информ, 2012.

Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л., Бондаренко О.Ю., и др. Процессы апоптоза и пролиферации при патологии желудочно-кишечного тракта и печени // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2002. — № 6. — С. 38–43.

Маев И.В., Самсонов А.А. Современные стандарты диагностики и лечения заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori* (анализ материалов 3-го Маастрихтского соглашения) // Мед. вестн. — 2006. — № 42. — С. 11–13.

Никифоров П.А., Бурков С.Г., Данько А.Н. и др. Динамика развития предраковых изменений и рака желудка по данным ежегодной эндоскопии // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2008. — № 5. — Прил. 32. — С. 161.

Принципы диагностики, лечения и наблюдения пациентов с предраковыми состояниями и изменениями желудка (Проект Рекомендаций Российского эндоскопического общества для эндоскопистов, гастроэнтерологов, терапевтов, онкологов и хирургов) // Доказательная гастроэнтерология. — 2012. — № 1. — С. 58–81.

Скоропад В.Ю., Бердов Б.А. Ранний рак желудка: закономерности лимфогенного метастазирования и их влияние на тактику хирургического лечения // Хирургия. — 2005. — № 5. — С. 31–36.

Франк Г.А. Хроническая язва и рак желудка // Рос. онкол. журн. — 1997. — № 1. — С. 7–10.

Хвастунов Р.А., Данилов С.П. Рак желудка: стандарты и индивидуальные аспекты тактики хирургического лечения // Современ. онкол. — 2007. — № 1. — С. 58–66.

Черноусов А.Ф., Волынчик К.Е. Современное понятие хронической язвы желудка как предракового состояния // Хирургия. — 2004. — № 3. — С. 75–79.

Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.) Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность). // М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России. — 2013 — С. 289.

Чхиквадзе В.Д., Сдвижков А.М., Макарова Е.Э., и др. Хирургическое лечение больных раком желудка старше 70 лет // Хирургия. — 2005. — № 2. — С. 25–28.

Aarnio M., Salovaara R., Aaltonen L.A. et al. Features of gastric cancer in hereditary non-polyposis colorectal cancer syndrome // Int. J. Cancer. — 1997. — Vol. 74. — P. 551–555.

Abnet C.C., Freedman N.D., Hollenbeck A.R. et al. A prospective study of BMI and risk of oesophageal and gastric adenocarcinoma // Eur. J. Cancer. — 2008. — Vol. 44. — P. 465–471.

Abrams A.J., Wang T.C. Adenocarcinoma and other tumors of the stomach // Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. Pathophysiology/Diagnosis/Management. 9th ed. / Eds M. Feldman, L.S. Friedman, L.J. Brandt. — Philadelphia: W.B. Saunders, 2010.

Ajani J.A., Moiseyenko V.M., Tjulandin S. et al. Clinical benefit with docetaxel plus fluorouracil and cisplatin compared with cisplatin and fluorouracil in a phase III trial of advanced gastric or gastroesophageal cancer adenocarcinoma: the V-325 Study Group // J. Clin. Oncol. — 2007. — Vol. 25. — P. 3205–3209.

Archer A.G., Grant D.C. Recent developments in diagnostic radiology of primary and recurrent gastric cancer // Cancer Treat. Res. — 1991. — Vol. 55. — P. 107–131.

Asaka M., Sepulveda A.R., Sugiyama T., Graham D.Y. Gastric Cancer. *Helicobacter pylori*: Physiology and Genetics. — Washington, DC: ASM Press, 2001.

Asaka M., Sugiyama T., Nobuta A. et al. Atrophic gastritis and intestinal metaplasia in Japan: Results of a large multicenter study // Helicobacter. — 2001. — Vol. 6. — P. 294–299.

Azuma T., Yamakawa A., Yamazaki S. et al. Correlation between variation of the 3' region of the *cagA* gene in *Helicobacter pylori* and disease outcome in Japan // J. Infect. Dis. — 2002. — Vol. 186. — P. 1621–1630.

Bang Y.J., Van Cutsem E., Feyereislova A. et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial // Lancet. — 2010. — Vol. 376. — P. 687–697.

Barreto-Zuniga R., Maruyama M., Kato Y. et al. Significance of *Helicobacter pylori* infection as a risk factor in gastric cancer: serological and histological studies // J. Gastroenterol. — 1997. — Vol. 32. — P. 289–294.

Bartsch H., Ohshima H., Pignatelli B., Calmels S. Human exposure to endogenous N-nitroso compounds: Quantitative estimates in subjects at high risk for cancer of the oral cavity, oesophagus, stomach and urinary bladder // Cancer Surv. — 1989. — Vol. 8. — P. 335–362.

Berrino F., Capocaccia R., Esteve J. Survival of Cancer Patients in Europe: The EURO CARE-2 Study // IARC Scientific Publications No. 151. — Lyon: IARC, 1999.

Bhandari S., Shim C.S., Kim J.H. et al. Usefulness of three-dimensional, multidetector row CT (virtual gastroscopy and multiplanar reconstruction) in the evaluation of gastric cancer: A comparison with conventional endoscopy, EUS, and histopathology // Gastrointest. Endosc. — 2004. — Vol. 59. — P. 619–626.

Bianchi L.K., Burke C.A., Bennett A.E. et al. Fundic gland polyp dysplasia is common in familial adenomatous polyposis // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2008. — Vol. 6. — P. 180–185.

Blaser M.J. Hypothesis: the changing relationships of *Helicobacter pylori* and humans: implications for health and disease // J. Infect. Dis. — 1999. — Vol. 179. — P. 1523–1530.

Borie F., Plaisant N., Millat B. et al. Appropriate gastric resection with lymph node dissection for early gastric cancer // Ann. Surg. Oncol. — 2004. — Vol. 11. — P. 512–517.

Bouche O., Ychou M., Burtin P. et al. Adjuvant chemotherapy with 5-fluorouracil and cisplatin compared with surgery alone for gastric cancer: 7-year results of the FFCD randomized phase III trial (8801) // Ann. Oncol. — 2005. — Vol. 16. — P. 1488–1497.

Bozzetti F., Marubini E., Bonfanti G. et al. Subtotal versus total gastrectomy for gastric cancer: Five-year survival rates in a multicenter randomized Italian trial. Italian Gastrointestinal Tumor Study Group // Ann. Surg. — 1999. — Vol. 230. — P. 170–178.

Brenner H., Arndt V., Sturmer T. et al. Individual and joint contribution of family history and *Helicobacter pylori* infection to the risk of gastric carcinoma // Cancer. — 2000. — Vol. 88. — P. 274–279.

Cai X., Carlson J., Stoicov C. et al. *Helicobacter felis* eradication restores normal architecture and inhibits gastric cancer progression in C57BL/6 mice // Gastroenterology. — 2005. — Vol. 128. — P. 1937–1952.

Cascinu S., Scartozzi M., Labianca R. et al. High curative resection rate with weekly cisplatin, 5-fluorouracil, epidoxorubicin, 6S-leucovorin, glutathione, and filgrastim in patients with locally advanced, unresectable gastric cancer: a report from the Italian Group for the Study of Digestive Tract Cancer (GISCAD) // Br. J. Cancer. — 2004. — Vol. 90. — P. 1521–1525.

Cassaró M., Ruge M., Gutierrez O. et al. Topographic patterns of intestinal metaplasia and gastric cancer // Am. J. Gastroenterol. — 2000. — Vol. 95. — P. 1431–1438.

Cervantes A., Rosello S., Roda D. et al. The treatment of advanced gastric cancer: current strategies and future perspectives // Ann. Oncol. — 2008. — Vol. 19 (Suppl. 5). — P. v103–107.

Cheng D., Hao Y., Zhou W., Ma Y. Positive association between Interleukin-8 — 251A & T polymorphism and susceptibility to gastric carcinogenesis: a meta-analysis // *Cancer Cell Int.* — 2013. — Vol. 13, N 1. — P. 100.

Chow W.H., Blot W.J., Vaughan T.L. et al. Body mass index and risk of adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia // *J. Natl Cancer Inst.* — 1998. — Vol. 90. — P. 150–155.

Coburn M.C., Pricolo V.E., DeLuca F.G., Bland K.I. Malignant potential in intestinal juvenile polyposis syndromes // *Ann. Surg. Oncol.* — 1995. — Vol. 2. — P. 386–391.

Correa P., Haenszel W., Cuello C. et al. Gastric precancerous process in a high risk population: Cohort follow-up // *Cancer Res.* — 1990. — Vol. 50. — P. 4737–4740.

Correa P. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: state of the art // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* — 1996. — Vol. 5. — P. 477–481.

Correa P. Human gastric carcinogenesis: A multistep and multifactorial process — First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention // *Cancer Res.* — 1992. — Vol. 52. — P. 6735–6740.

Crew K.D., Neugut A.I. Epidemiology of gastric cancer // *World J. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 12, N 3. — P. 354–362.

Croft P.B., Wilkinson M. The incidence of carcinomatous neuromyopathy in patients with various types of carcinoma // *Brain.* — 1965. — Vol. 88. — P. 427–434.

Cunningham D., Allum W.H., Stenning S.P. et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — Vol. 355. — P. 11–20.

Cunningham D., Starling N., Rao S. et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — Vol. 358. — P. 36–46.

Cuschieri A., Weeden S., Fielding J. et al. Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: Long-term results of the MRC randomized surgical trial. Surgical Co-operative Group // *Br. J. Cancer.* — 1999. — Vol. 79. — P. 1522–1530.

De Vita F., Giuliani F., Galizia G. et al. Neo-adjuvant and adjuvant chemotherapy of gastric cancer // *Ann. Oncol.* — 2007. — Vol. 18(Suppl. 6). — P. vi120–123.

De Vita F., Di Martino N., Fabozzi A. et al. Clinical management of advanced gastric cancer: the role of new molecular drugs // *World J Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 20. — N. 40. — P. 14537–14558.

De Vries A.C., Haringsma J., Kuipers E.J. The detection, surveillance and treatment of premalignant gastric lesions related to *Helicobacter pylori* infection // *Helicobacter.* — 2007. — Vol. 12. — P. 1–15.

De Vries A.C., Kuipers E.J. Review article: *Helicobacter pylori* eradication for the prevention of gastric cancer // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2007. — Vol. 26(Suppl. 2). — P. 25e35.

De Vries A.C., Kuipers E.J. Epidemiology of premalignant gastric lesions: implications for the development of screening and surveillance strategies // *Helicobacter.* — 2007. — Vol. 12 (Suppl. 2). — P. 22–31.

De Vries A.C., van Grieken N.C., Looman C.W. et al. Gastric cancer risk in patients with premalignant gastric lesions: A nationwide cohort study in the Netherlands // *Gastroenterology.* — 2008. — Vol. 134. — P. 945–952.

Di Costanzo F., Gasperoni S., Manzione L. et al. Adjuvant chemotherapy in completely resected gastric cancer: A randomized phase III trial conducted by GOIRC // *J. Natl Cancer Inst.* — 2008. — Vol. 100. — P. 388–398.

Di Gregorio C., Morandi P., Fante R., De Gaetani C. Gastric dysplasia. A follow-up study // *Am. J. Gastroenterol.* — 1993. — Vol. 88. — P. 1714–1719.

Dixon M.F., Genta R.M., Yardley J.H., Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney system. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994 // *Am. J. Surg. Pathol.* — 1996. — Vol. 20. — P. 1161–1181.

Dupont Jr. J.B., Lee J.R., Burton G.R., Cohn Jr. I. Adenocarcinoma of the stomach: Review of 1,497 cases // *Cancer.* — 1978. — Vol. 41. — P. 941–947.

Earle C.C., Maroun J.A. Adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer in non-Asian patients: Revisiting a meta-analysis of randomised trials // *Eur. J. Cancer.* — 1999. — Vol. 35. — P. 1059–1064.

El-Omar E.M., Carrington M., Chow W.H. et al. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer // *Nature.* — 2000. — Vol. 404. — P. 398–402.

El-Omar E.M., Rabkin C.S., Gammon M.D. et al. Increased risk of noncardia gastric cancer associated with proinflammatory cytokine gene polymorphisms // *Gastroenterology.* — 2003. — Vol. 124. — P. 1193–1201.

Farley D.R., Donohue J.H. Early gastric cancer // *Surg. Clin. North Am.* — 1992. — Vol. 72. — P. 401–421.

Fearon E.R. Molecular genetics of colorectal cancer // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* — 1995. — Vol. 768. — P. 101–110.

Fernandez-Fernandez L., Tejero E., Tieso A. et al. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis of the tumor markers CEA, CA 19–9 and CA 72–4 in gastric cancer // *Int. Surg.* — 1996. — Vol. 81. — P. 400–402.

Forman D., Newell D.G., Fullerton F. et al. Association between infection with *Helicobacter pylori* and risk of gastric cancer: evidence from a prospective investigation // *BMJ.* — 1991. — Vol. 302. — P. 1302–1305.

Fox J.G., Dangler C.A., Taylor N.S. et al. High-salt diet induces gastric epithelial hyperplasia and parietal cell loss, and enhances *Helicobacter pylori* colonization in C57BL/6 mice // *Cancer Res.* — 1999. — Vol. 59. — P. 4823–4828.

Freedman N.D., Abnet C.C., Leitzmann M.F. et al. A prospective study of tobacco, alcohol, and the risk of esophageal and gastric cancer subtypes // *Am. J. Epidemiol.* — 2007. — Vol. 165. — P. 1424–1433.

Freedman N.D., Subar A.F., Hollenbeck A.R. et al. Fruit and vegetable intake and gastric cancer risk in a large United States prospective cohort study // *Cancer Causes Control* — 2008. — Vol. 19. — P. 459–467.

Fuccio L., Zagari R.M., Eusebi L.H. et al. Meta-analysis: can *Helicobacter pylori* eradication treatment reduce the risk for gastric cancer? // *Ann. Intern. Med.* — 2009. — Vol. 151. — P. 121e8.

Fujiwara M., Kodera Y., Misawa K. et al. Longterm outcomes of early-stage gastric carcinoma patients treated with laparoscopy-assisted surgery // *J. Am. Coll. Surg.* — 2008. — Vol. 206. — P. 138–143.

Gamboa-Dominguez A., Ubbelohde T., Saqui-Salces M. et al. Salt and stress synergize *H. pylori*-induced gastric lesions, cell proliferation, and p21 expression in Mongolian gerbils // *Dig. Dis. Sci.* — 2007. — Vol. 52. — P. 1517–1526.

Gammon M.D., Schoenberg J.B., Ahsan H. et al. Tobacco, alcohol, and socioeconomic status and adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia // *J Natl Cancer Inst.* — 1997. — Vol. 89. — P. 1277–1284.

Gonzalez C.A., Jakszyn P., Pera G. et al. Meat intake and risk of stomach and esophageal adenocarcinoma within the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC) // *J. Natl Cancer Inst.* — 2006. — Vol. 98. — P. 345–354.

Gonzalez C.A., Pera G., Agudo A. et al. Fruit and vegetable intake and the risk of stomach and oesophagus adenocarcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-EURGAST) // *Int. J. Cancer.* — 2006. — Vol. 118. — P. 2559–2566.

Gonzalez C.A., Pera G., Agudo A. et al. Smoking and the risk of gastric cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC) // *Int. J. Cancer.* — 2003. — Vol. 107. — P. 629–634.

Goral V., Yesilbagdan H., Kaplan A., Sit D. Evaluation of CA 72–4 as a new tumor marker in patients with gastric cancer // *Hepatogastroenterology.* — 2007. — Vol. 54. — P. 1272–1275.

Gouzi J.L., Huguier M., Fagniez P.L. et al. Total versus subtotal gastrectomy for adenocarcinoma of the gastric antrum. A French prospective controlled study // *Ann. Surg.* — 1989. — Vol. 209. — P. 162–166.

Gragasin-Saviano L., Isaacson E., Stuck R.M. Pedal gangrene secondary to disseminated intravascular coagulation with gastric carcinoma // *J. Am. Podiatr. Med. Assoc.* — 2002. — Vol. 92. — P. 149–152.

Gravalos C., Jimeno A. HER2 in gastric cancer: a new prognostic factor and a novel therapeutic target // *Ann Oncol.* — 2008. — Vol. 19. — P. 1523–1529.

Habermann C.R., Weiss F., Riecken R. et al. Preoperative staging of gastric adenocarcinoma: comparison of helical CT and endoscopic US // *Radiology.* — 2004. — Vol. 230. — P. 465–471.

Han S., Kim H.Y., Park K. et al. Expression of p27Kip1 and cyclin D1 proteins is inversely correlated and is associated with poor clinical outcome in human gastric cancer // *J. Surg. Oncol.* — 1999. — Vol. 71. — P. 147–154.

Hartgrink H.H., van de Velde C.J., Putter H. et al. Extended lymph node dissection for gastric cancer: who may benefit? Final results of the randomized Dutch gastric cancer group trial // *J. Clin. Oncol.* — 2004. — Vol. 22. — P. 2069–2077.

Hatakeyama M. *Helicobacter pylori* CagA and gastric cancer: a paradigm for hit-and-run carcinogenesis // *Cell Host Microbe.* — 2014. — Vol. 15, N 3. — P. 306–316.

Helicobacter and Cancer Collaborative Group. Gastric cancer and *Helicobacter pylori*: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts // *Gut.* — 2001. — Vol. 49. — P. 347–353.

Henning S.M., Wang P., Carpenter C.L., Heber D. Epigenetic effects of green tea polyphenols in cancer // *Epigenomics.* — 2013. — Vol. 5, N 6. — P. 729–741.

Hess K.R., Varadhachary G.R., Taylor S.H. et al. Metastatic patterns in adenocarcinoma // *Cancer.* — 2006. — Vol. 106. — P. 1624–1633.

Hold G.L., Rabkin C.S., Chow W.H. et al. A functional polymorphism of toll-like receptor 4 gene increases risk of gastric carcinoma and its precursors // *Gastroenterology.* — 2007. — Vol. 132. — P. 905–912.

Hornung M., Vogel P., Schubert T. et al. A case of virilization induced by a Krukenberg tumor from gastric cancer // *World J. Surg. Oncol.* — 2008. — Vol. 6. — P. 19.

Hou I.C., Amarnani S., Chong M.T., Bishayee A. Green tea and the risk of gastric cancer: epidemiological evidence // *World J. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 19, N 24. — P. 3713–3722.

Howe J.R., Mitros F.A., Summers R.W. The risk of gastrointestinal carcinoma in familial juvenile polyposis // *Ann. Surg. Oncol.* — 1998. — Vol. 5. — P. 751–756.

Howe L.R., Dannenberg A.J. A role for cyclooxygenase-2 inhibitors in the prevention and treatment of cancer // *Semin. Oncol.* — 2002. — Vol. 29, N 3. — Suppl. 11. — P. 111–119.

Imagawa A., Okada H., Kawahara Y. et al. Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: Results and degrees of technical difficulty as well as success // *Endoscopy*. — 2006. — Vol. 38. — P. 987–990.

International Agency for Research on Cancer Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Schistosomes, Liver Flukes, and *Helicobacter pylori*. — Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1994. — P. 177–240.

Jakszyn P., Bingham S., Pera G. et al. Endogenous versus exogenous exposure to N-nitroso compounds and gastric cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-EURGAST) study // *Carcinogenesis*. — 2006. — Vol. 27. — P. 1497–1501.

Janunger K.G., Hafstrom L., Glimelius B. Chemotherapy in gastric cancer: A review and updated meta-analysis // *Eur. J. Surg.* — 2002. — Vol. 168. — P. 597–608.

Jass J.R., Filipe M.I. The mucin profiles of normal gastric mucosa, intestinal metaplasia and its variants and gastric carcinoma // *Histochem. J.* — 1981. — Vol. 13. — P. 931–939.

Jemal A., Siegel R., Ward E. et al. Cancer statistics, 2007 // *CA Cancer J. Clin.* — 2007. — Vol. 57. — P. 43–66.

Jemal A., Thomas A., Murray T., Thun M. Cancer statistics, 2002 // *CA Cancer J. Clin.* — 2002. — Vol. 52. — P. 23–47.

Kakushima N., Fujishiro M. Endoscopic submucosal dissection for gastrointestinal neoplasms // *World J. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 14. — P. 2962–2967.

Kamangar F., Qiao Y.L., Blaser M.J. et al. *Helicobacter pylori* and oesophageal and gastric cancers in a prospective study in China // *Br. J. Cancer*. — 2007. — Vol. 96. — P. 172–176.

Kato I., Tominaga S., Ito Y. et al. A prospective study of atrophic gastritis and stomach cancer risk // *Jpn J. Cancer Res.* — 1992. — Vol. 83. — P. 1137–1142.

Kato M., Kaise M., Yonezawa J. et al. Autofluorescence endoscopy versus conventional white light endoscopy for the detection of superficial gastric neoplasia: A prospective comparative study // *Endoscopy*. — 2007. — Vol. 39. — P. 937–941.

Kim J.H., Takahashi T., Chiba I. et al. Occurrence of p53 gene abnormalities in gastric carcinoma tumors and cell lines // *J. Natl Cancer Inst.* — 1991. — Vol. 83. — P. 938–943.

Kimura Y., Noguchi T., Kawahara K. et al. Genetic alterations in 102 primary gastric cancers by comparative genomic hybridization: Gain of 20q and loss of 18q are associated with tumor progression // *Mod. Pathol.* — 2004. — Vol. 17. — P. 1328–1337.

Kitabatake S., Niwa Y., Miyahara R. et al. Confocal endomicroscopy for the diagnosis of gastric cancer in vivo // *Endoscopy*. — 2006. — Vol. 38. — P. 1110–1114.

Kitahara F., Kobayashi K., Sato T. et al. Accuracy of screening for gastric cancer using serum pepsinogen concentrations // *Gut*. — 1999. — Vol. 44. — P. 693–697.

Kitano S., Shiraishi N., Uyama I. et al. A multicenter study on oncologic outcome of laparoscopic gastrectomy for early cancer in Japan // *Ann. Surg.* — 2007. — Vol. 245. — P. 68–72.

Knekt P., Jarvinen R., Dich J., Hakulinen T. Risk of colorectal and other gastrointestinal cancers after exposure to nitrate, nitrite and N-nitroso compounds: A follow-up study // *Int. J. Cancer*. — 1999. — Vol. 80. — P. 852–856.

Kobayashi M., Tsubono Y., Sasazuki S. et al. Vegetables, fruit and risk of gastric cancer in Japan: A 10-year follow-up of the JPHC Study Cohort I // *Int. J. Cancer*. — 2002. — Vol. 102. — P. 39–44.

Kokkola A., Haapiainen R., Laxen F. et al. Risk of gastric carcinoma in patients with mucosal dysplasia associated with atrophic gastritis: a follow up study // *J. Clin. Pathol.* — 1996. — Vol. 49. — P. 979–984.

Kokkola A., Sjoblom S.M., Haapiainen R. et al. The risk of gastric carcinoma and carcinoid tumours in patients with pernicious anaemia. A prospective follow-up study // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1998. — Vol. 33. — P. 88–92.

Kuipers E.J., Uytterlinde A.M., Pena A.S. et al. Long-term sequelae of *Helicobacter pylori* gastritis // *Lancet.* — 1995. — Vol. 345. — P. 1525–1528.

Kumar Y., Tapuria N., Kirmani N., Davidson B.R. Tumour M2-pyruvate kinase: a gastrointestinal cancer marker // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2007. — Vol. 19. — P. 265–276.

Kuntz C., Herfarth C. Imaging diagnosis for staging of gastric cancer // *Semin. Surg. Oncol.* — 1999. — Vol. 17. — P. 96–102.

Kuper H., Boffetta P., Adami H.O. Tobacco use and cancer causation: Association by tumour type // *J. Intern. Med.* — 2002. — Vol. 252. — P. 206–224.

Kwee R.M., Kwee T.C. Imaging in local staging of gastric cancer: A systematic review // *J. Clin. Oncol.* — 2007. — Vol. 25. — P. 2107–2116.

Ladeiras-Lopes R., Pereira A.K., Nogueira A. et al. Smoking and gastric cancer: Systematic review and meta-analysis of cohort studies // *Cancer Causes Control.* — 2008. — Vol. 19. — P. 689–701.

Lahner E., Bordi C., Cattaruzza M.S. et al. Long-term follow-up in atrophic body gastritis patients: Atrophy and intestinal metaplasia are persistent lesions irrespective of *Helicobacter pylori* infection // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2005. — Vol. 22. — P. 471–481.

Lansdown M., Quirke P., Dixon M.F. et al. High grade dysplasia of the gastric mucosa: A marker for gastric carcinoma // *Gut.* — 1990. — Vol. 31. — P. 977–983.

Larsson S.C., Bergkvist L., Naslund I. et al. Vitamin A, retinol, and carotenoids and the risk of gastric cancer: A prospective cohort study // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2007. — Vol. 85. — P. 497–503.

Larsson S.C., Bergkvist L., Wolk A. Fruit and vegetable consumption and incidence of gastric cancer: A prospective study // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* — 2006. — Vol. 15. — P. 1998–2001.

Larsson S.C., Giovannucci E., Wolk A. Alcoholic beverage consumption and gastric cancer risk: a prospective population-based study in women // *Int. J. Cancer.* — 2007. — Vol. 120. — P. 373–377.

Lee C.W., Rickman B., Rogers A.B. et al. *Helicobacter pylori* eradication prevents progression of gastric cancer in hypergastrinemic INS-GAS mice // *Cancer Res.* — 2008. — Vol. 68. — P. 3540–3548.

Leung W.K., Ng E.K., Chan W.Y. et al. Risk factors associated with the development of intestinal metaplasia in first-degree relatives of gastric cancer patients // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* — 2005. — Vol. 14. — P. 2982–2986.

Leung W.K., Sung J.J. Review article: Intestinal metaplasia and gastric carcinogenesis // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2002. — Vol. 16. — P. 1209–1216.

Li X., Yue Z.C., Zhang Y.Y. et al. Elevated serum level and gene polymorphisms of TGF-beta1 in gastric cancer // *J. Clin. Lab. Anal.* — 2008. — Vol. 22. — P. 164–171.

Lindblad M., Rodriguez L.A., Lagergren J. Body mass, tobacco and alcohol and risk of esophageal, gastric cardia, and gastric non-cardia adenocarcinoma among men and women in a nested case-control study // *Cancer Causes Control.* — 2005. — Vol. 16. — P. 285–294.

Loh J.T., Torres V.J., Cover T.L. Regulation of *Helicobacter pylori* cagA expression in response to salt // *Cancer Res.* — 2007. — Vol. 67. — P. 4709–4715.

MacInnis R.J., English D.R., Hopper J.L., Giles G.G. Body size and composition and the risk of gastric and oesophageal adenocarcinoma // *Int. J. Cancer.* — 2006. — Vol. 118. — P. 2628–2631.

Massarotti M., Ciocia G., Ceriani R. et al. Metastatic gastric cancer presenting with shoulder-hand syndrome: A case report // *J. Med. Case Reports.* — 2008. — Vol. 2. — P. 240.

Masuda M., Suzui M., Lim J.T., Weinstein I.B. Epigallocatechin-3-gallate inhibits activation of HER-2/neu and downstream signaling pathways in human head and neck and breast carcinoma cells // *Clin. Cancer Res.* — 2003. — Vol. 9. — P. 3486–3491.

Matsuoka T., Yashiro M. Recent advances in the HER2 targeted therapy of gastric cancer // *World J Clin Cases.* — 2015. — Vol. 3. — N. 1. — P. 42–51.

McDonald S.A., Greaves L.C., Gutierrez-Gonzalez L. et al. Mechanisms of field cancerization in the human stomach: The expansion and spread of mutated gastric stem cells // *Gastroenterology.* — 2008. — Vol. 134. — P. 500–510.

Merry A.H., Schouten L.J., Goldbohm R.A., van den Brandt P.A. Body mass index, height and risk of adenocarcinoma of the oesophagus and gastric cardia: A prospective cohort study // *Gut.* — 2007. — Vol. 56. — P. 1503–1511.

Miehlke S., Hackelsberger A., Meining A. et al. Histological diagnosis of *Helicobacter pylori* gastritis is predictive of a high risk of gastric carcinoma // *Int. J. Cancer.* — 1997. — Vol. 73. — P. 837–839.

Monig S.P., Zirbes T.K., Schroder W. et al. Staging of gastric cancer: Correlation of lymph node size and metastatic infiltration // *AJR Am. J. Roentgenol.* — 1999. — Vol. 173. — P. 365–367.

Mowat C., Carswell A., Wirz A., McColl K.E. Omeprazole and dietary nitrate independently affect levels of vitamin C and nitrite in gastric juice // *Gastroenterology.* — 1999. — Vol. 116. — P. 813–822.

Mukoubayashi C., Yanaoka K., Ohata H. et al. Serum pepsinogen and gastric cancer screening // *Intern. Med.* — 2007. — Vol. 46. — P. 261–266.

Munoz N., Matko I. Histological types of gastric cancer and its relationship with intestinal metaplasia // *Recent Results Cancer Res.* — 1972. — Vol. 39. — P. 99–105.

Nakagawa S., Nashimoto A., Yabusaki H. Role of staging laparoscopy with peritoneal lavage cytology in the treatment of locally advanced gastric cancer // *Gastric Cancer.* — 2007. — Vol. 10. — P. 29–34.

Nazario C.M., Szklo M., Diamond E. et al. Salt and gastric cancer: A case-control study in Puerto Rico // *Int. J. Epidemiol.* — 1993. — Vol. 22. — P. 790–797.

Nicholson D.A., Shorvon P.J. Review article: Endoscopic ultrasound of the stomach // *Br. J. Radiol.* — 1993. — Vol. 66. — P. 487–492.

Nomura A. Stomach cancer // *Cancer Epidemiology and Prevention*. 2nd ed. / Eds D. Schottenfeld, J.F. Fraumeni. — New York, NY: Oxford University Press, 1996. — P. 707–724.

Nomura A.M., Stemmermann G.N., Chyou P.H. Gastric cancer among the Japanese in Hawaii // *Jpn J. Cancer Res.* — 1995. — Vol. 86. — P. 916–923.

Nozaki K., Shimizu N., Ikehara Y. et al. Effect of early eradication on *Helicobacter pylori*-related gastric carcinogenesis in Mongolian gerbils // *Cancer Sci.* — 2003. — Vol. 94. — P. 235–239.

Ohata H., Oka M., Yanaoka K. et al. Gastric cancer screening of a high-risk population in Japan using serum pepsinogen and barium digital radiography // *Cancer Sci.* — 2005. — Vol. 96. — P. 713–720.

Oldreive C., Rice-Evans C. The mechanisms for nitration and nitrotyrosine formation in vitro and in vivo: Impact of diet // *Free Radic. Res.* — 2001. — Vol. 35. — P. 215–231.

Onozato Y., Ishihara H., Iizuka H. et al. Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancers and large flat adenomas // *Endoscopy.* — 2006. — Vol. 38. — P. 980–986.

Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesion: Esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002 // *Gastrointest. Endosc.* — 2003. — Vol. 58. — P. S3–43.

Parkin D.M., Bray F.I., Devesa S.S. Cancer burden in the year 2000. The global picture // *Eur. J. Cancer* — 2001. — Vol. 37(Suppl. 8). — P. S4–S66.

Parkin D.M., Whelan S.L., Ferlay J. *Cancer Incidence in Five Continents, Vol VII.* — Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 1997. — P. 822–823.

Parkin D.M. International variation // *Oncogene.* — 2004. — Vol. 23. — P. 6329–6340.

Parsonnet J., Friedman G.D., Orentreich N., Vogelman H. Risk for gastric cancer in people with CagA positive or CagA negative *Helicobacter pylori* infection // *Gut.* — 1997. — Vol. 40. — P. 297–301.

Parsonnet J. The incidence of *Helicobacter pylori* infection // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 1995. — Vol. 9 (Suppl. 2). — P. 45–51.

Parsonnet J. When heredity is infectious // *Gastroenterology.* — 2000. — Vol. 118. — P. 222–224.

Plummer M., Vivas J., Lopez G. et al. Chemoprevention of precancerous gastric lesions with antioxidant vitamin supplementation: A randomized trial in a high-risk population // *J. Natl Cancer Inst.* — 2007. — Vol. 99. — P. 137–146.

Polkowski M., Palucki J., Wronska E. et al. Endosonography versus helical computed tomography for locoregional staging of gastric cancer // *Endoscopy.* — 2004. — Vol. 36. — P. 617–623.

Ramon J.M., Serra L., Cerdo C., Oromi J. Dietary factors and gastric cancer risk. A case-control study in Spain // *Cancer.* — 1993. — Vol. 71. — P. 1731–1735.

Renhan A.G., Tyson M., Egger M. et al. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies // *Lancet.* — 2008. — Vol. 371. — P. 569–578.

Rokkas T., Filipe M.I., Sladen G.E. Detection of an increased incidence of early gastric cancer in patients with intestinal metaplasia type III who are closely followed up // *Gut.* — 1991. — Vol. 32. — P. 1110–1113.

Rokkas T., Pistiolas D., Sechopoulos P. et al. The long-term impact of *Helicobacter pylori* eradication on gastric histology: a systematic review and meta-analysis // *Helicobacter.* — 2007. — Vol. 12 (Suppl. 2). — P. 32e8.

Ross P., Nicolson M., Cunningham D., et al. Prospective randomized trial comparing mitomycin, cisplatin, and protracted venous-infusion fluorouracil (PVI 5-FU) With epirubicin, cisplatin, and PVI 5-FU in advanced esophagogastric cancer // *J. Clin. Oncol.* — 2002. — Vol. 20. — P. 1996–2004.

Rugge M., Cassaro M., Di Mario F. et al. The long term outcome of gastric non-invasive neoplasia // *Gut.* — 2003. — Vol. 52. — P. 1111–1116.

Rugge M., Correa P., Dixon M.F. et al. Gastric dysplasia: The Padova international classification // *Am. J. Surg. Pathol.* — 2000. — Vol. 24. — P. 167–176.

Rugge M., Farinati F., Di Mario F. et al. Gastric epithelial dysplasia: A prospective multicenter follow-up study from the Interdisciplinary Group on Gastric Epithelial Dysplasia // *Hum. Pathol.* — 1991. — Vol. 22. — P. 1002–1008.

Samuels Y., Wang Z., Bardelli A. et al. High frequency of mutations of the PIK3CA gene in human cancers // *Science*. — 2004. — Vol. 304. — P. 554.

Saornil M.A., Blanco G., Sarasa J.L. et al. Isolated metastasis of gastric adenocarcinoma to the retina: First presentation of systemic disease // *Acta Ophthalmol. Scand.* — 2004. — Vol. 82. — P. 86–88.

Saukkonen K., Rintahaka J., Sivula A. et al. Cyclooxygenase-2 and gastric carcinogenesis // *Apmis*. — 2003. — Vol. 111. — P. 915–925.

Schafer L.W., Larson D.E., Melton 3rd L.J. et al. Risk of development of gastric carcinoma in patients with pernicious anemia: a population-based study in Rochester, Minnesota // *Mayo Clin. Proc.* — 1985. — Vol. 60. — P. 444–448.

Schuhmacher C.P., Fink U., Becker K. et al. Neoadjuvant therapy for patients with locally advanced gastric carcinoma with etoposide, doxorubicin, and cisplatin. Closing results after 5 years of follow-up // *Cancer*. — 2001. — Vol. 91. — P. 918–927.

Shimizu N., Ikehara Y., Inada K. et al. Eradication diminishes enhancing effects of *Helicobacter pylori* infection on glandular stomach carcinogenesis in Mongolian gerbils // *Cancer Res.* — 2000. — Vol. 60. — P. 1512–1514.

Shin K.S., Kim S.H., Han J.K. et al. Three-dimensional MDCT gastrography compared with axial CT for the detection of early gastric cancer // *J. Comput. Assist. Tomogr.* — 2007. — Vol. 31. — P. 741–749.

Shitara K., Yatabe Y., Matsuo K. et al. Prognosis of patients with advanced gastric cancer by HER2 status and trastuzumab treatment // *Gastric Cancer*. — 2013. — Vol. 16. — N. 2. — P. 261–267.

Siurala M., Lehtola J., Ihamaki T. Atrophic gastritis and its sequelae. Results of 19–23 years' follow-up examinations // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1974. — Vol. 9. — P. 441–446.

Sjodahl K., Lu Y., Nilssen T.I. et al. Smoking and alcohol drinking in relation to risk of gastric cancer: A population-based, prospective cohort study // *Int. J. Cancer*. — 2007. — Vol. 120. — P. 128–132.

Sobala G.M., Schorah C.J., Sanderson M. et al. Ascorbic acid in the human stomach // *Gastroenterology*. — 1989. — Vol. 97. — P. 357–363.

Sobin L.H., Wittekind C. TNM classification of malignant tumors (UICC). — New York: John Wiley, 1997.

Soetikno R., Kaltenbach T., Yeh R., Gotoda T. Endoscopic mucosal resection for early cancers of the upper gastrointestinal tract // *J. Clin. Oncol.* — 2005. — Vol. 23. — P. 4490–4498.

Stemmermann G., Heffelfinger S.C., Noffsinger A. et al. The molecular biology of esophageal and gastric cancer and their precursors: Oncogenes, tumor suppressor genes, and growth factors // *Hum. Pathol.* — 1994. — Vol. 25. — P. 968–981.

Sugimura T., Fujimura S., Baba T. Tumor production in the glandular stomach and alimentary tract of the rat by N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine // *Cancer Res.* — 1970. — Vol. 30. — P. 455–465.

Sung N.Y., Choi K.S., Park E.C. et al. Smoking, alcohol and gastric cancer risk in Korean men: The National Health Insurance Corporation Study // *Br. J. Cancer*. — 2007. — Vol. 97. — P. 700–704.

Takahashi Y., Takeuchi T., Sakamoto J. et al. The usefulness of CEA and/or CA19–9 in monitoring for recurrence in gastric cancer patients: A prospective clinical study // *Gastric Cancer*. — 2003. — Vol. 6. — P. 142–145.

Takano Y., Kato Y., van Diest P.J. et al. Cyclin D2 overexpression and lack of p27 correlate positively and cyclin E inversely with a poor prognosis in gastric cancer cases // *Am. J. Pathol.* — 2000. — Vol. 156. — P. 585–594.

Take S., Mizuno M., Ishiki K. et al. The effect of eradicating *Helicobacter pylori* on the development of gastric cancer in patients with peptic ulcer disease // *Am. J. Gastroenterol.* — 2005. — Vol. 100. — P. 1037e42.

Talley N.J. American Gastroenterological Association medical position statement: Evaluation of dyspepsia // *Gastroenterology.* — 2005. — Vol. 129. — P. 1753–1755.

Tamura G., Yin J., Wang S. et al. E-cadherin gene promoter hypermethylation in primary human gastric carcinomas // *J. Natl Cancer Inst.* — 2000. — Vol. 92. — P. 569–53.

Tanaka K., Miki C., Wakuda R. et al. Circulating level of hepatocyte growth factor as a useful tumor marker in patients with early-stage gastric carcinoma // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 39. — P. 754–760.

Tanaka K., Toyoda H., Kadowaki S. et al. Surface pattern classification by enhanced-magnification endoscopy for identifying early gastric cancers // *Gastrointest. Endosc.* — 2008. — Vol. 67. — P. 430–437.

Tatsuta M., Iishi H., Nakaizumi A. et al. Fundal atrophic gastritis as a risk factor for gastric cancer // *Int. J. Cancer.* — 1993. — Vol. 53. — P. 70–74.

The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: Esophagus, stomach, and colon // *Gastrointest. Endosc.* — 2003. — Vol. 58. — P. S3–28.

Tsujie M., Yamamoto H., Tomita N. et al. Expression of tumor suppressor gene p16(INK4) products in primary gastric cancer // *Oncology.* — 2000. — Vol. 58. — P. 126–136.

Tucker H.J., Snape Jr. W.J., Cohen S. Achalasia secondary to carcinoma: Manometric and clinical features // *Ann. Intern. Med.* — 1978. — Vol. 89. — P. 315–318.

Uemura N., Okamoto S., Yamamoto S. et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — Vol. 345. — P. 784–789.

Van Cutsem E., Van de Velde C., Roth A. et al. Expert opinion on management of gastric and gastro-oesophageal junction adenocarcinoma on behalf of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)-gastrointestinal cancer group // *Eur. J. Cancer.* — 2008. — Vol. 44. — P. 182–194.

Van Loon A.J., Botterweck A.A., Goldbohm R.A. et al. Intake of nitrate and nitrite and the risk of gastric cancer: A prospective cohort study // *Br. J. Cancer.* — 1998. — Vol. 78. — P. 129–135.

Vicari J.J., Peek R.M., Falk G.W. et al. The seroprevalence of cagA-positive *Helicobacter pylori* strains in the spectrum of gastroesophageal reflux disease // *Gastroenterology.* — 1998. — Vol. 115. — P. 50–57.

Victor T., Du Toit R., Jordaan A.M. et al. No evidence for point mutations in codons 12, 13, and 61 of the ras gene in a high-incidence area for esophageal and gastric cancers // *Cancer Res.* — 1990. — Vol. 50. — P. 4911–4914.

Wakashin M., Wakashin Y., Iesato K. et al. Association of gastric cancer and nephrotic syndrome. An immunologic study in three patients // *Gastroenterology.* — 1980. — Vol. 78. — P. 749–756.

Wanebo H.J., Kennedy B.J., Chmiel J. et al. Cancer of the stomach. A patient care study by the American College of Surgeons // *Ann. Surg.* — 1993. — Vol. 218. — P. 583–592.

Wang J., Xu L., Shi R. et al. Gastric atrophy and intestinal metaplasia before and after *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis // *Digestion.* — 2011. — Vol. 83. — P. 253e60.

Wang J.Y., Hsieh J.S., Huang Y.S. et al. Endoscopic ultrasonography for preoperative locoregional staging and assessment of resectability in gastric cancer // *Clin. Imaging.* — 1998. — Vol. 22. — P. 355–359.

Wang T.C., Dangler C.A., Chen D. et al. Synergistic interaction between hypergastrinemia and *Helicobacter* infection in a mouse model of gastric cancer // *Gastroenterology*. — 2000. — Vol. 118. — P. 36–47.

Wang W.H., Huang J.Q., Zheng G.F. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug use and the risk of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis // *J. Natl Cancer Inst.* — 2003. — Vol. 95, N 23. — P. 1784–1791.

Watson S.A., Grabowska A.M., El-Zaatari M., Takhar A. Gastrin-active participant or bystander in gastric carcinogenesis? // *Nat. Rev. Cancer*. — 2006. — Vol. 6. — P. 936–946.

Westerveld B.D., Pals G., Lamers C.B. et al. Clinical significance of pepsinogen A isozygogens, serum pepsinogen A and C levels, and serum gastrin levels // *Cancer*. — 1987. — Vol. 59. — P. 952–958.

Xi W.D., Zhao C., Ren G.S. Endoscopic ultrasonography in preoperative staging of gastric cancer: Determination of tumor invasion depth, nodal involvement and surgical resectability // *World J. Gastroenterol.* — 2003. — Vol. 9. — P. 254–257.

Yamao T., Shirao K., Ono H. et al. Risk factors for lymph node metastasis from intramucosal gastric carcinoma // *Cancer*. — 1996. — Vol. 77. — P. 602–606.

Yamashita K., Sakuramoto S., Kikuchi S. et al. Validation of staging systems for gastric cancer // *Gastric Cancer*. — 2008. — Vol. 11. — P. 111–118.

Yang D.M., Kim H.C., Jin W. et al. 64 multidetector-row computed tomography for preoperative evaluation of gastric cancer: Histological correlation // *J. Comput. Assist. Tomogr.* — 2007. — Vol. 31. — P. 98–103.

Yang P., Zhou Y., Chen B. et al. Aspirin use and the risk of gastric cancer: a meta-analysis // *Dig. Dis. Sci.* — 2010. — Vol. 55, N 6. — P. 1533–1539.

Yeh J.S., Munn S.E., Plunkett T.A. et al. Coexistence of acanthosis nigricans and the sign of Leser-Trelat in a patient with gastric adenocarcinoma: A case report and literature review // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 2000. — Vol. 42. — P. 357–362.

Yoon K.A., Ku J.L., Yang H.K. et al. Germline mutations of E-cadherin gene in Korean familial gastric cancer patients // *J. Hum. Genet.* — 1999. — Vol. 44. — P. 177–180.

Yoshida S., Tanaka S., Kunihiro K. et al. Diagnostic ability of high-frequency ultrasound probe sonography in staging early gastric cancer, especially for submucosal invasion // *Abdom. Imaging*. — 2005. — Vol. 30. — P. 518–523.

You W.C., Blot W.J., Li J.Y. et al. Precancerous gastric lesions in a population at high risk of stomach cancer // *Cancer Res.* — 1993. — Vol. 53. — P. 1317–1321.

You W.C., Brown L.M., Zhang L. et al. Randomized double-blind factorial trial of three treatments to reduce the prevalence of precancerous gastric lesions // *J. Natl Cancer Inst.* — 2006. — Vol. 98. — P. 974–983.

Yu W., Choi G.S., Chung H.Y. Randomized clinical trial of splenectomy versus splenic preservation in patients with proximal gastric cancer // *Br. J. Surg.* — 2006. — Vol. 93. — P. 559–563.

Yunker J.J., Vicinanza M.G., Braswell R.A. et al. Unusual presentation of gastric adenocarcinoma metastatic to the orbit // *Ophthal. Plast. Reconstr. Surg.* — 2006. — Vol. 22. — P. 490–491.

Zanghieri G., Di Gregorio C., Sacchetti C. et al. Familial occurrence of gastric cancer in the 2-year experience of a population-based registry // *Cancer*. — 1990. — Vol. 66. — P. 2047–2051.

Zwick A., Munir M., Ryan C.K. et al. Gastric adenocarcinoma and dysplasia in fundic gland polyps of a patient with attenuated adenomatous polyposis coli // *Gastroenterology*. — 1997. — Vol. 113. — P. 659–663.

11.2. ОПУХОЛИ ИЗ ЛИМФОИДНОЙ ТКАНИ, АССОЦИИРОВАННОЙ СО СЛИЗИСТЫМИ ОБОЛОЧКАМИ ЖЕЛУДКА

Согласно современным представлениям, экстранодальная В-клеточная лимфома маргинальной зоны, ассоциированная с лимфоидной тканью слизистых оболочек (MALT-лимфома), представляет собой индолентную неходжкинскую лимфому, происходящую из В-клеток маргинальной зоны лимфоидной ткани слизистых оболочек (Isaacson P.G. et al., 2008; Li H.C., Collins R.H. Jr., 2010). MALT-лимфома поражает различные экстранодальные органы и системы, в число которых входят ЖКТ, легкие, слюнные железы, щитовидная железа, придатки глаз, печень и кожа (Zucca E. et al., 2000). При этом желудок является наиболее частым местом формирования данного типа лимфомы (Li H.C., Collins R.H. Jr., 2010; Nakamura S., Matsumoto T., 2013). С позиций современной медицины MALT-лимфома желудка рассматривается как заболевание, ассоциированное с инфекцией *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), что обуславливает широкий практический и научный интерес гастроэнтерологического сообщества к данной проблеме (Nakamura S., Matsumoto T., 2013; Маев И.В., и др., 2013).

В последние годы отмечается тенденция к росту заболеваемости MALT-лимфомой желудка, однако при этом данная патология остается достаточно редкой во всем мире (Li H.C., Collins R.H. Jr., 2010). В структуре злокачественных новообразований желудка MALT-лимфома занимает 1–6% (Isaacson P.G. et al., 2008; Nakamura S., Matsumoto T., 2013). На долю MALT-лимфомы желудка приходится 4–9% всех неходжкинских лимфом и 40–50% всех первичных лимфом желудка (Amer M.H., el-Akkad S., 1994; Yoshino T. et al., 2000; Isaacson P.G. et al., 2008).

MALT-лимфома желудка характеризуется зависимостью между уровнем инфицированности *H. pylori* в регионе и показателем заболеваемости данной патологией (Li H.C., Collins R.H. Jr., 2010; Nakamura S., Matsumoto T., 2013). Средние показатели заболеваемости в мире у *H. pylori*-инфицированных лиц составляет около 1 случая на 30 000–80 000 населения (Zaki M., Schubert M.L., 1995). Средний возраст на момент постановки диагноза колеблется в пределах 60 лет. Гендерное соотношение больных не имеет различий, однако в некоторых работах отмечается небольшое преобладание женщин (Li H.C., Collins R.H. Jr., 2010).

Этиология и патогенез. На настоящий момент инфекция *H. pylori* рассматривается как основной каузативный агент, приводящий к развитию MALT-лимфомы желудка (Маев И.В. и др., 2013; Park J.B., Коо J.S., 2014). Связь *H. pylori* с MALT-лимфомой желудка была впервые предположена в 1991 г. после идентификации данного микроорганизма у преобладающего количества пациентов с лимфомой (Wotherspoon A.C. et al., 1991). Эта ассоциация была подтверждена последующими эпидемиологическими и гистопатологическими исследованиями (Parsonnet J. et al., 1994; Nakamura S. et al., 1997). Действительно, приблизительно 90% пациентов с MALT-лимфомой желудка инфицированы *H. pylori*, и примерно в 70% случаев отмечается регрессия опу-

холи при проведении эрадикации микроорганизма (Nakamura S. et al., 2012; Nakamura S., Matsumoto T., 2013; Park J. B., Koo J. S., 2014).

В норме СОЖ не содержит лимфоидной ткани. Однако длительная персистенция *H. pylori*, ассоциированная с перманентной антигенной стимуляцией, приводит к клональной экспансии В-клеток с формированием лимфоидной ткани слизистых оболочек (Genta R. M. et al., 1993; Nagai S. et al., 2007). Лабораторные исследования продемонстрировали, что ткань MALT-лимфомы желудка содержит *H. pylori*-специфичные Т-клетки, которые поддерживают пролиферацию неопластических В-клеток (Hussell T. et al., 1996; Craig V. J. et al., 2010). Помимо этого, недавнее исследование продемонстрировало, что MALT-лимфома желудка экспрессирует высокие уровни лиганда, индуцирующего пролиферацию (APRIL) (Munari F. et al., 2011). Данный цитокин играет ключевую роль в пролиферации и процессе выживания В-клеток (Planelles L. et al., 2008). APRIL продуцируется макрофагами, инфильтрирующими ткань MALT-лимфомы и расположенными в непосредственной близости от неопластических В-клеток. Следует отметить, что продукция APRIL макрофагами индуцируется как *H. pylori*, так и *H. pylori*-специфичными Т-клетками. При этом эрадикация микроорганизма приводит к существенному снижению APRIL-продуцирующих макрофагов в слизистой (Munari F. et al., 2011).

Генетические альтерации. К настоящему времени сформирована существенная доказательная база, свидетельствующая об ассоциации MALT-лимфомы желудка с рядом генетических альтераций, приводящих к злокачественной трансформации В-клеток (Isaacson P. G., Du M. Q., 2004; Bertoni F., Gascoyne R. D., 2008; Nakamura S., Matsumoto T., 2013). Считается, что на фоне хронического воспаления СОЖ, ассоциированного с инфекцией *H. pylori*, происходит локальная активация нейтрофилов, продуцирующих реактивные формы кислорода. Данные генотоксины индуцируют повреждение ДНК с возникновением ряда мутаций (Witkowska M., Smolewski P., 2013).

Среди генетических альтераций, ассоциированных с MALT-лимфомами желудка, выделяют четыре основных хромосомных транслокации (Isaacson P. G., Du M. Q., 2004; Li H. C., Collins R. H. Jr., 2010; Witkowska M., Smolewski P., 2013):

- t(11;18)(q21;q21)/*API2-MALT1*;
- t(1;14)(p22;q32)/*BCL10-IGH*;
- t(14;18)(q32;q21)/*IGH-MALT1*;
- t(3;14)(p13;q32)/*FOXP1-IGH*.

Патогенетической результирующей этих транслокаций является гиперактивация ядерного фактора κ B (NF- κ B) и его сигнальных путей, приводящая к повышению экспрессии ряда генов (*TLR6*, *BCL2*, *CCR2* и пр.), отвечающих за пролиферацию и супрессию апоптоза В-клеток (Farinha P., Gascoyne R. D., 2005; Namoudi R. A. et al., 2010; Du M. Q., 2011).

Транслокация t(11;18)(q21;q21)/*API2-MALT1* является наиболее известной и изученной альтерацией, связанной с MALT-лимфомами и выявляется примерно в трети всех случаев (Ye H. et al., 2003). Более того, нередко она является

единственным цитогенетическим дефектом при MALT-лимфомах (Li H.C., Collins R.H. Jr., 2010). В основе данного дефекта лежит реципрокное слияние *API2* и *MALT1* с кодированием дефектного гибридного белка API2-MALT1, способного активировать NF- κ B (Hamoudi R.A. et al., 2010; Witkowska M., Smolewski P., 2013). Клиническое значение транслокации t(11;18)(q21;q21)/*API2-MALT1* определяется неэффективностью ЭТ в плане обратного развития лимфомы, а также частым отсутствием *H. pylori* у пациентов с данным генетическим дефектом (Liu H. et al., 2002).

Примерно в 5% случаев MALT-лимфом желудка выявляется транслокация t(1;14)(p22;q32)/*BCL10-IGH* (Isaacson P.G., Du M.Q., 2004). В ее основе лежит релокация гена *BCL10* из хромосомы 1 в 14, инициирующая гиперэкспрессию белка BCL10 и, как следствие, повышенную активацию NF- κ B (Li H.C., Collins R.H. Jr., 2010; Witkowska M., Smolewski P., 2013). Как правило, транслокация t(1;14)(p22;q32)/*BCL10-IGH* ассоциирована с поздней стадией заболевания и неблагоприятным прогнозом, а также плохим ответом опухоли на проводимую антихеликобактерную терапию (Ye H. et al., 2003).

Реже при MALT лимфомах желудка выявляется транслокация t(14;18)(q32;q21)/*IGH-MALT1*, характеризующаяся гиперэкспрессией *MALT1* с последующей повышенной активацией NF- κ B (Streubel B., 2003; Witkowska M., Smolewski P., 2013). Данный дефект в большинстве случаев ассоциирован с другими транслокациями и несет повышенный злокачественный потенциал (Li H.C., Collins R.H. Jr., 2010).

Транслокация t(3;14)(p13;q32)/*FOXP1-IGH*, приводящая к повышенной экспрессии FOXP1, также выявляется редко при MALT лимфомах желудка (Sagaert X. et al., 2006; Li H.C., Collins R.H. Jr., 2010). Точная онкогенная функция химерного белка FOXP1-IGH продолжает изучаться. В клинко-прогностическом плане данная транслокация ассоциирована с прогрессирующим паттерном заболевания и неблагоприятным прогнозом (Sagaert X. et al., 2006; Jiang W. et al., 2012).

Аутоиммунные заболевания. Как известно, пациенты с аутоиммунными заболеваниями имеют более высокий риск развития неходжкинских лимфом, в том числе и MALT-лимфомы (Witkowska M., Smolewski P., 2013). Аутоактивные В-клетки способны инфильтрировать здоровые органы, формируя организованную лимфоидную ткань, подобную лимфоидной ткани слизистых оболочек. Характерными примерами аутоиммунных заболеваний, имеющих тенденцию осложняться лимфомами, являются синдром Шегрена и тиреоидит Хашимото (Royer B. et al., 1997; Witkowska M., Smolewski P., 2013).

Различные инфекционные агенты. Помимо *H. pylori*, на роль каузативных факторов в запуске патогенетического каскада при MALT-лимфомах рассматриваются и другие инфекционные агенты. В частности, это бактерии, такие как *Campylobacter jejuni*, *Borrelia burgdorferi* и *Chlamydia psittaci*, а также вирус гепатита С (HCV), которые обладают вероятным онкогенным потенциалом (Witkowska M., Smolewski P., 2013). Данные патогены обнаруживались в гистологическом материале, однако доказательная база этих находок пока мала (Suarez F. et al., 2006). Помимо этого, MALT-лимфома желудка также наблюдалась у пациента с инфекцией *Helicobacter heilmannii*, с ее

последующим разрешением после эрадикации микроорганизма (Morgner A. et al., 2000).

Клиническая картина. Клинические проявления MALT-лимфомы желудка крайне неспецифичны, что нередко усложняет задачу клинициста по верификации диагноза, особенно на ранних стадиях (Li H.C., Collins R.H. Jr., 2010). Длительное время клиническое течение заболевания может иметь полностью асимптоматический характер (Nakamura S., Matsumoto T., 2013; Witkowska M., Smolewski P., 2013).

Наиболее распространенными симптомами MALT-лимфомы желудка являются признаки диспепсии и боли в эпигастральной области. Другие, менее распространенные симптомы включают анорексию, снижение массы тела, тошноту и/или рвоту и раннее насыщение (Koch P. et al., 2001; Isaacson P.G. et al., 2008; Park J.V., Koo J.S., 2014). Развитие желудочно-кишечных кровотечений на фоне MALT-лимфом желудка происходит нечасто. Отдельно следует отметить, что симптомы «тревоги» (анемия, мелена, персистирующая рвота и пр.) выявляются в 42,1% случаев (Zullo A. et al., 2010). Симптомы, характерные для большинства лимфопролиферативных заболеваний (лихорадка, ночное потоотделение, снижение массы тела), встречаются редко (Psyrrri A. et al., 2008).

Диагностика. Ввиду неспецифичности клинической картины диагностика MALT-лимфомы желудка базируется на данных эндоскопического исследования желудка и гистологическом исследовании (Zucca E. et al., 2000; Li H.C., Collins R.H. Jr., 2010).

Важно отметить, что лабораторные маркеры лимфопролиферативных заболеваний, такие как лактатдегидрогеназа и β -2-микроглобулин, в преобладающем большинстве случаев MALT-лимфом желудка находятся в пределах нормы (Vertoni F., Zucca E., 2005).

При ЭГДС у пациентов с MALT-лимфомами желудка обычно выявляются эритема, эрозии и/или язвенные дефекты слизистой (см. рис. 11.6 на цветной вклейке). Характерна диффузная поверхностная инфильтрация (Taal V.G. et al., 1996; Zucca E. et al., 2000). Наиболее распространенными участками вовлечения желудка являются привратник, свод и зона кардии (Wotherspoon A.C. et al., 1992; Taal V.G. et al., 1996). Стандартизированные макроскопические классификации для лимфом желудка не регламентированы. В западных странах все В-клеточные лимфомы желудка эндоскопически классифицируют на язвенные (34–69%), опухолевидные/полиповидные (26–35%), диффузно-инфильтрирующие (15–40%) и другие типы (Montalbán C. et al., 1995; Taal V.G. et al., 1996; Fischbach W. et al., 2000).

Диагноз MALT-лимфомы желудка должен базироваться на гистопатологических критериях в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (Isaacson P.G. et al., 2008; Ruskoné-Fourmestreaux A. et al., 2011; Nakamura S., Matsumoto T., 2013). Биопсия должна быть произведена из всех аномальных участков визуализируемой слизистой и случайным образом — из визуально-неизменных зон желудка, а также ДПК и гастроэзофагеального соединения, ввиду того что заболевание нередко носит мультифокальный характер (Wotherspoon A.C. et al., 1992; Li H.C., Collins R.H. Jr., 2010).

При гистологическом исследовании опухоль представлена плотным инфильтратом из малых и средних centrocytopodobных клеток с неправильной формой ядра, окружающих реактивные фолликулы со светлыми центрами и интрафолликулярным или маргинальным паттерном роста (Isaacson P.G. et al., 2008; Li H.C., Collins R.H. Jr., 2010; Ruskoné-Fourmestreaux A. et al., 2011). В ряде случаев centrocytopodobные клетки могут формировать зоны диффузного паттерна роста. Характерным гистологическим признаком MALT-лимфомы желудка является лимфоэпителиальное поражение — инфильтрации эпителия желез опухолевыми клетками с разрушением базальной мембраны (Ruskoné-Fourmestreaux A. et al., 2011; Nakamura S., Matsumoto T., 2013).

Иммуногистохимически MALT-лимфомы желудка, как правило, представлены CD20⁺, CD79a⁺, CD5⁻, CD10⁻, CD23⁻, CD43^{1/-}, циклин D1⁻ клетками (Isaacson P.G. et al., 2008; Li H.C., Collins R.H. Jr., 2010; Nakamura S., Matsumoto T., 2013). В сложных случаях при преобладании диффузного паттерна роста рекомендуется дополнительное исследование экспрессии CD44⁺ и CD38⁻ (Nakamura S., Matsumoto T., 2013).

Цитогенетические анализы с использованием ПЦР с обратной транскрипцией и/или флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) для идентификации t(11;18)(q21;q21)/API2-MALT1 или других хромосомных транслокаций полезны для подтверждения диагноза, а также для предиктивной оценки успешности антихеликобактерной терапии (Nakamura S., Matsumoto T., 2013; Park J.V., Koo J.S., 2014).

Стадирование. Грамотное стадирование MALT-лимфомы желудка имеет определяющее значение в контексте выбора метода оптимального лечения и прогностической оценке заболевания (Zucca E. et al., 2000; Nakamura S., Matsumoto T., 2013). На настоящий момент разработано несколько систем стадирования лимфом, которые предполагают углубленное обследование каждого пациента. Так, для определения стадии заболевания в дополнение к ЭГДС рекомендуются: физикальное обследование (периферические лимфатические узлы и кольцо Пирогова–Вальдейера), полные гематологические и биохимические исследования (в том числе лактатдегидрогеназа и β2-микроглобулин), КТ брюшной полости и таза, а также эндоскопическая ультрасонография (Isaacson P.G. et al., 2008; Ruskoné-Fourmestreaux A. et al., 2011).

В консенсусе Европейской группы по изучению лимфом ЖКТ (2011) для классификации стадий MALT-лимфом желудка была рекомендована система Ann Arbor с ее модификациями Musschoff и Radaszkiewicz (Ruskoné-Fourmestreaux A. et al., 2011). Тем не менее до настоящего времени наиболее широко применяемой классификацией стадирования MALT-лимфом желудка остается система Лугано (1994), применяемая в большинстве крупных клинических центров (Rohatiner A. et al., 1994). Соотношение стадий классификации Лугано, Ann Arbor и TNM приведено в табл. 11.4.

Лечение. На настоящий момент терапией первой линии при всех MALT-лимфомах желудка является эрадикация инфекции *H. pylori* (Zucca E. et al., 2000; Li H.C., Collins R.H. Jr., 2010; Маев И.В. и др., 2013; Nakamura S., Matsumoto T., 2013). У пациентов с I/II стадиями болезни ремиссия после проведения эрадикации *H. pylori* наблюдается в 50–90% случаев (Zullo A. et

al., 2010; Nakamura S. et al., 2012; Park J.B., Koo J.S., 2014). В систематическом обзоре 32 исследований, которые включили 1408 пациентов с MALT-лимфомой желудка, показатель ремиссии после эрадикации *H. pylori* составил 77,5% (Zullo A. et al., 2010).

Таблица 11.4. Системы стадирования опухолей из лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками желудка (Rohatiner A. et al., 1994; Ruskoné-Fourmestreaux A. et al., 2011)

Стадия по системе Лугано		Стадия по Ann Arbor	Стадия по системе TNM
Стадия I	Поражение ограничено ЖКТ		
	I — слизистая, подслизистая	IE	T1 N0 M0
	I — мышечный слой, сероза	IE	T2 N0 M0
IE		T3 N0 M0	
Стадия II	Распространение на брюшную полость		
	II1 — вовлечение ближайших локальных лимфатических узлов	II E	T1-3 N1 M0
	II2 — вовлечение отдаленных регионарных лимфатических узлов	II E	T1-3 N2 M0
Стадия IIE	Пенетрация серозы и переход на соседние органы и ткани	II E	T4 N0 M0
Стадия IV	Диссеминированное экстранодальное поражение или поражение наддиафрагмальных лимфатических узлов	III E	T1-4 N3 M0
		IV	T1-4 N0-3 M1

При морфологически доказанной регрессии MALT-лимфомы желудка и эрадикации *H. pylori* через 3 мес рекомендуется дальнейшее динамическое наблюдение (Nakamura S., Matsumoto T., 2013).

Примерно 25% пациентов не отвечают на антихеликобактерную терапию (Li H.C., Collins R.H. Jr., 2010; Park J.B., Koo J.S., 2014). Одной из распространенных причин данного явления считается наличие транслокации t(11;18)(q21;q21)/API2-MALT1. В одном исследовании 67% больных, не ответивших на эрадикацию *H. pylori*, имели данную генетическую альтерацию (Liu H. et al., 2002). Отсутствие ответа на антихеликобактерную терапию также наблюдается у пациентов с транслокацией t(1;14)(p22;q32)/BCL10-IGH (Li H.C., Collins R.H. Jr., 2010).

Другой нередкой причиной резистентности к антихеликобактерной терапии является поздняя стадия заболевания. Действительно, эффективность эрадикации *H. pylori* в рамках терапии MALT-лимфом желудка снижается в зависимости от прогрессии стадии заболевания (Zullo A. et al., 2010, 2014). С другой стороны, недавний документированный клинический случай описывает полную ремиссию *H. pylori*-ассоциированной MALT-лимфомы желудка, диагностированной на IV стадии, достигнутую исключительно при помощи антихеликобактерной терапии (Park S.K. et al., 2012).

Инициальное лечение с применением антихеликобактерной терапии может быть целесообразно и у *H. pylori*-негативных пациентов (Park H.S. et al., 2010; Ruskoné-Fourmestreaux A. et al., 2011). Недавний систематический обзор, включивший данные 11 исследований (110 пациентов с ранними стадиями MALT-лимфом желудка), показал, что ЭТ привела к полной

регрессии опухоли у 17 (15,5%; 95% ДИ 8,7–22,2) пациентов, хотя инфекция *H. pylori* изначально была исключена по результатам минимум трех различных диагностических тестов (Zullo A. et al., 2013). В качестве возможного объяснения такого эффекта можно предположить вероятность ложноотрицательных результатов тестов на *H. pylori* у ряда пациентов, а также что антибиотикотерапия может воздействовать и на другие бактерии, потенциально участвующие в генезе MALT-лимфомы желудка (Zullo A. et al., 2013, 2014).

Пациенты с более поздними стадиями заболевания, которые инфицированы *H. pylori*, также должны получать антихеликобактерную терапию, однако в данном случае антибиотикотерапии, как правило, недостаточно для достижения ремиссии (табл. 11.5) (Li H.C., Collins R.H. Jr., 2010; Park J.B., Koo J.S., 2014). В настоящее время нет единого мнения относительно оптимального метода лечения этой категории больных. Предлагаются различные методики, включая хирургическое лечение, лучевую и химиотерапию, а также иммунотерапию.

Хирургическое лечение в объеме полной гастрэктомии обеспечивает излечение у 80% пациентов с IIЕ стадией заболевания, однако данная методика существенно снижает качество жизни пациентов (Yoon S.S. et al., 2004; Kuo S.H. et al., 2008). Лучевая терапия пораженной зоны (суммарная очаговая доза 30–40 Гр; 4 нед; с облучением перигастральных лимфоузлов) демонстрирует обнадеживающие результаты с полной ремиссией от 90 до 100% и последующим показателем пятилетней безрецидивной выживаемости около 80% (Schechter N.R., Yahalom J., 2000; Yahalom J., 2001; Tsang R.W. et al., 2003). Лучевая терапия обычно хорошо переносится пациентами и не влияет на функцию желудка. Таким образом, данная терапия становится предпочтительной методикой для пациентов с поздними стадиями заболевания, а также для больных с резистентностью к антихеликобактерной терапии (Du M.Q., Isaccson P.G., 2002; Zullo A. et al., 2014).

Таблица 11.5. Тактика лечения опухолей из лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками желудка (по Li H.C., Collins R.H. Jr., 2010 с изменениями и дополнениями)

Стадия по системе Лугано	Лечение
I с вовлечением слизистой и подслизистой	Эрадикация <i>H. pylori</i>
I с вовлечением мышечной оболочки и серозы; II 1, II 2; IIЕ	Эрадикация <i>H. pylori</i> + лучевая терапия. При неэффективности стоит рассмотреть химиотерапию и/или хирургическое лечение
IV	Химиотерапия + эрадикация <i>H. pylori</i> . Локальная лучевая терапия и/или хирургическое лечение могут быть показаны в отдельных случаях. В случае рецидива стоит рассмотреть иммунотерапию с ритуксимабом

Перспективы применения иммунотерапии с применением ритуксимаба (анти-CD20 моноклональных антител) продолжают активно изучаться. К настоящему времени препарат показал свою эффективность в терапии резистентных форм MALT-лимфом, как в качестве монотерапии, так и в сочетании с цитостатиками (Martinelli G. et al., 2005; Zucca E. et al., 2013).

Таким образом, за последние десятилетия произошел существенный скачок в понимании патогенетического базиса MALT-лимфом желудка. Идентификация инфекции *H. pylori* в качестве основного каузативного агента рассматриваемой патологии позволила существенно пересмотреть стратегию лечения данной категории пациентов. Тем не менее до сих пор отсутствует существенная доказательная база по оптимальному лечению пациентов с поздними стадиями данного злокачественного заболевания. Ввиду чего чрезвычайно важна ранняя диагностика MALT-лимфом желудка, позволяющая своевременно профилактировать прогрессирование заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

- Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н., и др. Клиническое значение инфекции *Helicobacter pylori* // Клиническая медицина. — 2013. — Т. 91, № 8. — с. 4–12.
- Amer M.H., el-Akkad S. Gastrointestinal lymphoma in adults: clinical features and management of 300 cases // Gastroenterology. — 1994. — Vol. 106. — P. 846–858.
- Bertoni F., Gascoyne R.D. Pathobiology and molecular basis of MALT lymphoma // Extranodal Lymphomas Pathology and Management / Eds F. Cavalli, H. Stein, E. Zucca. — London: Informa Health Care, 2008.
- Bertoni F., Zucca E. State-of-the-art therapeutics: Marginal-zone lymphoma // J. Clin. Oncol. — 2005. — Vol. 23. — P. 6415–6420.
- Craig V.J., Cogliatti S.B., Arnold I. et al. B-cell receptor signaling and CD40 ligand-independent T cell help cooperate in *Helicobacter*-induced MALT lymphomagenesis // Leukemia. — 2010. — Vol. 24. — P. 1186–1196.
- Du M.Q., Isaacson P.G. Gastric MALT lymphoma: From aetiology to treatment // Lancet Oncol. — 2002. — Vol. 3. — P. 97–104.
- Du M.Q. MALT lymphoma: many roads lead to nuclear factor- κ B activation // Histopathology. — 2011. — Vol. 58. — P. 26–38.
- Farinha P., Gascoyne R.D. Molecular pathogenesis of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma // J. Clin. Oncol. — 2005. — Vol. 23. — P. 6370–6378.
- Fischbach W., Dragosics B., Kolve-Goebeler M.E. et al. Primary gastric B-cell lymphoma: results of a prospective multicenter study. The German-Austrian Gastrointestinal Lymphoma Study Group // Gastroenterology. — 2000. — Vol. 119. — P. 1191–1202.
- Genta R.M., Hamner H.W., Graham D.Y. Gastric lymphoid follicles in *Helicobacter pylori* infection: frequency, distribution, and response to triple therapy // Hum. Pathol. — 1993. — Vol. 24. — P. 577–583.
- Hamoudi R.A., Appert A., Ye H. et al. Differential expression of NF- κ B target genes in MALT lymphoma with and without chromosome translocation: insights into molecular mechanism // Leukemia. — 2010. — Vol. 24, N 8. — P. 1487–1497.
- Hussell T., Isaacson P.G., Crabtree J.E., Spencer J. *Helicobacter pylori*-specific tumour-infiltrating T cells provide contact dependent help for the growth of malignant B cells in low-grade gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue // J. Pathol. — 1996. — Vol. 178. — P. 122–127.
- Isaacson P.G., Chott A., Nakamura S. et al. Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma) // WHO Classification of

Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. / Eds S.H. Swerdlow, E. Campo, N.L. Harris et al. — Lyon: IARC, 2008. — P. 214–217.

Isaacson P.G., Du M.Q. MALT lymphoma: from morphology to molecules // Nat. Rev. Cancer. — 2004. — Vol. 4. — P.644–653.

Jiang W., Li L., Tang Y., et al. Expression of FOXP1 in mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma suggests a large tumor cell transformation and predicts a poorer prognosis in the positive thyroid patients // Med. Oncol. — 2012. — Vol. 29, N 5. — P. 3352–3359.

Koch P., del Valle F., Berdel W.E. et al. Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: I. Anatomic and histologic distribution, clinical features, and survival data of 371 patients registered in the German Multicenter Study GIT NHL 01/92 // J. Clin. Oncol. — 2001. — Vol. 19. — P. 3861–3873.

Kuo S.H., Chen L.T., Wu M.S. et al. Long-term follow-up of gastrectomized patients with mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: Need for a revisit of surgical treatment // Ann. Surg. — 2008. — Vol. 247. — P. 265–269.

Li H.C., Collins R.H. Jr. Gastrointestinal Lymphomas // Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management. 9th ed. — Philadelphia, Pa: Saunders; Elsevier, 2010.

Liu H., Ye H., Ruskone-Fourmestraux A. et al. T(11; 18) is a marker for all stage gastric MALT lymphomas that will not respond to *H. pylori* eradication // Gastroenterology. — 2002. — Vol. 122. — P. 1286–1294.

Martinelli G., Laszlo D., Ferreri A.J. et al. Clinical activity of rituximab in gastric marginal zone non-Hodgkin's lymphoma resistant to or not eligible for anti-*Helicobacter pylori* therapy // J. Clin. Oncol. — 2005. — Vol. 23. — P. 1979–1983.

Montalbán C., Castrillo J.M., Abaira V. et al. Gastric B-cell mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma. Clinicopathological study and evaluation of the prognostic factors in 143 patients // Ann. Oncol. — 1995. — Vol. 6. — P. 355–362.

Morgner A., Lehn N., Andersen L.P. et al. *Helicobacter heilmannii*-associated primary gastric low-grade MALT lymphoma: Complete remission after curing the infection // Gastroenterology. — 2000. — Vol. 118. — P. 821–828.

Munari F., Lonardi S., Cassatella M.A. et al. Tumor-associated macrophages as major source of APRIL in gastric MALT lymphoma // Blood. — 2011. — Vol. 117. — P. 6612–6616.

Nagai S., Mimuro H., Yamada T., et al: Role of Peyer's patches in the induction of *Helicobacter pylori*-induced gastritis // Proc. Natl Acad. Sci. USA. — 2007. — Vol. 104. — P. 8971–8976.

Nakamura S., Matsumoto T. Gastrointestinal lymphoma: recent advances in diagnosis and treatment // Digestion. — 2013. — Vol. 87. — P. 182–188.

Nakamura S., Matsumoto T. *Helicobacter pylori* and gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: recent progress in pathogenesis and management // World J. Gastroenterol. — 2013. — Vol. 19, N 45. — P. 8181–8187.

Nakamura S., Sugiyama T., Matsumoto T. et al. Long-term clinical outcome of gastric MALT lymphoma after eradication of *Helicobacter pylori*: a multicentre cohort follow-up study of 420 patients in Japan // Gut. — 2012. — Vol. 61. — P. 507–513.

Nakamura S., Yao T., Aoyagi K. et al. *Helicobacter pylori* and primary gastric lymphoma. A histopathologic and immunohistochemical analysis of 237 patients // Cancer. — 1997. — Vol. 79. — P. 3–11.

Park H.S., Kim Y.J., Yang W.I. et al. Treatment outcome of localized *Helicobacter pylori*-negative low-grade gastric MALT lymphoma // World J. Gastroenterol. — 2010. — Vol. 16. — P. 2158–2162.

Park J.B., Koo J.S. *Helicobacter pylori* infection in gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma // World J. Gastroenterol. — 2014. — Vol. 20, N 11. — P. 2751–2759.

Park S.K., Jung H.Y., Kim D.H. et al. Regression of advanced gastric MALT Lymphoma after the eradication of *Helicobacter pylori* // Gut Liver. — 2012. — Vol. 6. — P. 270–274.

Parsonnet J., Hansen S., Rodriguez L. et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma // N. Engl. J. Med. — 1994. — Vol. 330. — P. 1267–1271.

Planelles L., Medema J.P., Hahne M. et al. The expanding role of APRIL in cancer and immunity // Curr. Mol. Med. — 2008. — Vol. 8. — P. 829–844.

Psyrris A., Papageorgiou S., Economopoulos T. Primary extranodal lymphomas of stomach: clinical presentation, diagnostic pitfalls and management // Ann. Oncol. — 2008. — Vol. 19. — P. 1992–1999.

Rohatiner A., d'Amore F., Coiffier B. et al. Report on a workshop convened to discuss the pathological and staging classifications of gastrointestinal tract lymphoma // Ann. Oncol. — 1994. — Vol. 5. — P. 397–400.

Royer B., Cazals-Hatem D., Sibilia J. et al. Lymphomas in patients with Sjogren's syndrome are marginal zone B-cell neoplasms, arise in diverse extranodal and nodal sites, and are not associated with viruses // Blood. — 1997. — Vol. 90, N 2. — P. 766–775.

Ruskoné-Fourmestreaux A., Fischbach W., Aleman B.M. et al. EGILS consensus report. Gastric extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT // Gut. — 2011. — Vol. 60. — P. 747–758.

Sagaert X., de Paepe P., Libbrecht L. et al. Forkhead box protein P1 expression in mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas predicts poor prognosis and transformation to diffuse large B-cell lymphoma // J. Clin. Oncol. — 2006. — Vol. 24, N 16. — P. 2490–2497.

Schechter N.R., Yahalom J. Low-grade MALT lymphoma of the stomach: A review of treatment options // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 2000. — Vol. 46. — P. 1093–1103.

Streubel B., Lamprecht A., Dierlamm J. et al. T(14; 18)(q32; q21) involving IGH and MALT1 is a frequent chromosomal aberration in MALT lymphoma // Blood. — 2003. — Vol. 101. — P. 2335–2339.

Suarez F., Lortholary O., Hermine O., Lecuit M. Infection-associated lymphomas derived from marginal zone B cells: a model of antigen-driven lymphoproliferation // Blood. — 2006. — Vol. 107, N 8. — P. 3034–3044.

Taal B.G., Boot H., van Heerde P. et al. Primary non-Hodgkin lymphoma of the stomach: Endoscopic pattern and prognosis in low versus high grade malignancy in relation to the MALT concept // Gut. — 1996. — Vol. 39. — P. 556–561.

Tsang R.W., Gospodarowicz M.K., Pintilie M. et al. Localized mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma treated with radiation therapy has excellent clinical outcome // J. Clin. Oncol. — 2003. — Vol. 21. — P. 4157–4164.

Witkowska M., Smolewski P. *Helicobacter pylori* infection, chronic inflammation, and genomic transformations in gastric MALT lymphoma // Mediators Inflamm. — 2013. — Vol. 2013. — P. 523170. Wotherspoon A.C., Doglioni C., Isaacson P.G. Low-grade gastric B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT): A multifocal disease // Histopathology. — 1992. — Vol. 20. — P. 29–34.

Wotherspoon A.C., Ortiz-Hidalgo C., Falzon M.R., Isaacson P.G. *Helicobacter pylori*-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma // *Lancet*. — 1991. — Vol. 338. — P. 1175–1176.

Yahalom J. MALT lymphomas: A radiation oncology viewpoint // *Ann. Hematol.* — 2001. — Vol. 80(Suppl. 3). — P. B100–105.

Ye H., Liu H., Attygalle A. et al. Variable frequencies of t(11; 18)(q21; q21) in MALT lymphomas of different sites: Significant association with CagA strains of *H. pylori* in gastric MALT lymphoma // *Blood*. — 2003. — Vol. 102. — P. 1012–1018.

Yoon S.S., Coit D.G., Portlock C.S., Karpeh M.S. The diminishing role of surgery in the treatment of gastric lymphoma // *Ann. Surg.* — 2004. — Vol. 240. — P. 28–37.

Yoshino T., Miyake K., Ichimura K. et al. Increased incidence of follicular lymphoma in the duodenum // *Am. J. Surg. Pathol.* — 2000. — Vol. 24. — P. 688–693.

Zaki M., Schubert M.L. *Helicobacter pylori* and gastric lymphoma // *Gastroenterology*. — 1995. — Vol. 108. — P. 610–612.

Zucca E., Bertoni F., Roggero E., Cavalli F. The gastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT type // *Blood*. — 2000. — Vol. 96. — P. 410–419.

Zucca E., Conconi A., Laszlo D. et al. Addition of rituximab to chlorambucil produces superior event-free survival in the treatment of patients with extranodal marginal-zone B-cell lymphoma: 5-year analysis of the IELSG-19 randomized study // *J. Clin. Oncol.* — 2013. — Vol. 31. — P. 565–572.

Zullo A., Hassan C., Andriani A. et al. Primary low-grade and high-grade gastric MALT-lymphoma presentation: a systematic review // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 44. — P. 340–344.

Zullo A., Hassan C., Cristofari F. et al. Effects of *Helicobacter pylori* eradication on early stage gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2010. — Vol. 8. — P. 105–110.

Zullo A., Hassan C., Ridola L. et al. Eradication therapy in *Helicobacter pylori*-negative, gastric low-grade mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma patients. A systematic review // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 47. — P. 824–827.

Zullo A., Hassan C., Ridola L. et al. Gastric MALT lymphoma: old and new insights // *Ann. Gastroenterol.* — 2014 — Vol. 27, N 1. — P.27–33.

11.3. МЕЗЕНХИМАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ ЖЕЛУДКА

Большинство мезенхимальных опухолей желудка имеют стромальное [гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО)] или гладкомышечное происхождение. В настоящее время в понятие ГИСО входят так называемые веретеночеточные опухоли, ранее причисляемые к опухолям, по происхождению относящимся к гладкомышечной ткани (лейомиома, клеточная лейомиома, лейомиобластома и лейомиосаркома).

Гастроинтестинальные стромальные опухоли, являясь потенциально злокачественными опухолями, в целом регистрируются у человека нечасто, приблизительно в 1% случаев, при этом поражая желудок в 60–70% случаев (van der Zwan S.M., DeMatteo R. P., 2005; DeMatteo R. P., Lewis J.J. et al., 2000; Miettinen M., Sarlomo-Rikala M., Lasota J., 1999). При этом финские исследователи оценили ежегодный уровень ГИСО 4 случая на 1 млн жителей, что оце-

нивается как недооценка ситуации (Graadt van Roggen J.F. et al., 2001). Другие источники дают значительно большее количество больных, до 15–20 случаев на 1 млн в год (Давыдов М. И., Ганцев Ш.Х., 2010). Возраст заболевших людей с данными опухолями, как правило, не моложе 50–60 лет, при этом женщины и мужчины поражаются одинаково часто.

Клетками-предшественниками ГИСО в настоящее время считаются ИСС, являющиеся в здоровом органе пейсмекерными клетками желудка и кишечника (Kindblom L.G. et al., 1998; Sircar K. et al., 1999). Связь клеток ГИСО и клеток Кахаля была доказана с помощью электронной микроскопии, гистохимически и экспериментально. В опухолевых клетках большинства ГИСО были обнаружены специфические белки с-KIT (CD117) и рецептор фактора роста тромбоцитов- α , относящиеся к группе тирозинкиназ, нарушающих процесс дифференцировки клеток-предшественников в зрелые клетки Кахаля (Hirota S. et al., 1998; Heinrich M.C. et al., 2003). Мутации генов приводят к экспрессии данных онкобелков, которые каждый по-своему запускают процесс онкогенеза, при этом иммунореактивность против CD117 обнаружена у 80–100% больных ГИСО (Давыдов М. И., Ганцев Ш.Х., 2010; Hirota S. et al., 1998).

Этиология ГИСО, как и большинства опухолей человека, не выяснена.

Заболевание характеризуется в основном бессимптомным течением и выявляется при случайных обследованиях или на аутопсии. Возможно наличие явлений дискомфорта в верхних отделах живота, болевого абдоминального и диспептического (ускоренное насыщение, тошнота, рвота) синдромов. Болезнь может манифестировать желудочным кровотечением, что нередко (в пределах 50% случаев), и сопровождаться преимущественно гематогенным метастатическим распространением в печень, брюшину и, реже, в лимфоузлы, кости и легкие (очень редко) (DeMatteo R. P. et al., 2000).

Кровопотеря может быть латентной, приводя в данном случае к анемии. Нередко у больных ГИСО обнаруживается сыпь, исчезающая после лечения. Для ГИСО ЖКТ характерна триада Carney (1977) — сочетание с ней экстраадrenalной параганглиомы и хондром легких (Давыдов М. И., Ганцев Ш.Х., 2010).

Опухоль, учитывая ее происхождение из клеток Кахаля, распространяется из подслизистого слоя в сторону слизистой оболочки, нередко изъязвляясь, или в направлении внешней оболочки желудка, серозы.

Методом выбора для выявления опухоли является эндоскопия, а определения стадии процесса (метастазы) — КТ с контрастированием. ЭндоУЗИ также дает ценную информацию в плане дифференцировки доброкачественного или злокачественного процесса по размеру (менее 30 мм), гомогенности опухоли и характеру краев опухоли (четкие края), что свидетельствует в пользу доброкачественности (Palazzo L. et al., 2000). Чрескожная биопсия малоинформативна и сопряжена с осложнениями из-за легкой ранимости опухоли и возможности диссеминации опухолевого процесса. Различия между доброкачественным и злокачественным процессом трудновыявляемы. В учет идут такие показатели, как размер опухоли, нечеткие края, митотическая активность, наличие некроза, кистозных полостей, инвазии. Помогает диагностике

гистологическая картина (веретенообразные, чаще и/или эпителиоидные клетки) и показатели иммуногистохимии — 95% ГИСО экспрессируют белок КИТ, а ГИСО желудка и CD34 (Graadt van Roggen J.F., van Velthuysen M.L. F., Hogendoorn P.C. W., 2001). Клеточная атипия для ГИСО малохарактерна и требует дифференцировки с истинными лейомиосаркомой и лейомиомой, а также меланомой, дающей, как и тучные клетки, иммуногистохимическую реакцию, как и КИТ (CD117), что надо учитывать (Давыдов М.И., Ганцев Ш.Х., 2010).

Лечение ГИСО в операбельных случаях хирургическое — расширенная резекция желудка (Shiu M.H. et al., 1982). Эндохирургические вмешательства выполняются только при малом размере опухоли (менее 2 см) — угроза повреждения и диссеминации. Лимфаденэктомия обычно не осуществляется из-за низкого уровня метастазирования в лимфатические узлы. Во время хирургических вмешательств очень важным фактором для прогноза является недопущение повреждения опухоли и диссеминации опухолевых клеток.

Из химиотерапевтических средств возможно использование иматиниба¹, селективного ингибитора тирозинкиназ, дающего, по литературным данным, ответ опухоли у 45% пациентов (Demetri G.D. et al., 2002; van Oosterom A.T. et al., 2001; Verweij J et al., 2004). Роль вспомогательного использования иматиниба при хирургическом лечении изучается. Первичная резистентность к иматинибу на уровне 15% и меньше. Вторичная — после года терапии, связана с вторичными мутациями КИТ в новых локусах, включая экзоны 13, 14, и 17 (Chen L.L. et al., 2004; Debiec-Rychter M. et al., 2005). В случаях резистентности к иматинибу возможно назначение других таргетных цитостатиков — сунитиниба или дазатиниба.

До применения иматиниба срок жизни пациентов с ГИСО составлял в среднем 15 мес (Mudan S.S. et al., 2000). В настоящее время при использовании иматиниба 2-летнее выживание пациентов с метастазами на уровне 70% (Verweij J. et al., 2004).

В неоперабельных случаях терапией первой линии признано назначение иматиниба (Согласительная конференция National Comprehensive Cancer Network и European Society for Medical Oncology в 2004 г.).

Кроме ГИСО, среди мезенхимальных опухолей желудка встречаются опухоли, исходящие из структур автономной нервной системы желудка, лейомиомы, липомы, шванномы, гломусные опухоли и фибромы.

11.4. ЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ ЖЕЛУДКА

Желудочные опухоли карциноидного типа составляют приблизительно 3% всех карциноидов (Modlin I.M., Sandor A., 1997). Вместе с тем в последние десятилетия количество больных с данным видом опухолей растет (Maggard M.A., O'Connell J.V., Ko C.Y., 2004). Истинные причины данного роста неясны, однако высказываются предположения об улучшении средств

¹ Противолейкозный цитостатический препарат, один из представителей нового класса таргетных цитостатиков.

диагностики, а также о возможном побочном эффекте длительного приема ИПП, приводящего к гипергастринемии.

Под карциноидом понимается подобная карциноме (Creutzfeldt W., Stockmann F., 1987) гормонально-активная опухоль, возникающая в результате автономной пролиферации энтерохромаффинных клеток. Особенностью течения карциноида является длительное скрытое течение с появлением в поздних стадиях патологического процесса карциноидного синдрома, связанного с гормональными эффектами вырабатываемых карциноидом биологически активных веществ, главным образом серотонина. Кроме того, карциноиды выделяют гастрин, гистамин, брадикинин, простагландины, АКТГ, вазоактивный интестинальный пептид и другие гормональные пептиды.

Впервые карциноидная опухоль была описана О. Lubarsch в 1888 г. под названием «маленького рака». Термин «карциноид» был предложен S. Oberndorfer для подчеркивания условности доброкачественности процесса. В настоящее время совершенно очевидно, что карциноид может течь злокачественно, в том числе образуя метастазы, в основном в печень. Риск малигнизации растет по мере увеличения опухоли в размерах, как правило, больше 5 мм (Morise K. et al., 1985; Zeitels J. et al., 1982; MacGillivray D. C., 1991). При увеличении опухоли обнаруживается склонность карциноида к метастазированию в лимфатические узлы и инфильтрации окружающих тканей. В среднем склонно к метастазированию от 40 до 70% карциноидов. Карциноид всегда должен рассматриваться как потенциально злокачественное новообразование (Moertel C.G. et al., 1968).

Карциноидная опухоль поражает практически одинаково как мужчин, так и женщин в довольно широком возрастном периоде от 20 до 80 лет. Имеются описания карциноида в детском возрасте, однако пик его развития приходится на 50–59 лет (Валенкевич Л.Н., Яхонтова О.И., 2001).

Карциноид относится к эпителиальным опухолям с локализацией практически в любом органе, развивающемся из трех эмбриональных отделов первичной кишки: органы ЖКТ, бронхи, яичники, поджелудочная железа, желчный пузырь и т.д., чаще локализуясь в червеобразном отростке (45,9%), подвздошной кишке (27,9%) (Creutzfeldt W., Stockmann F. 1987), ДПК (1,3–5,2%), желудке (около 3%).

Гистологически выделяют пять видов карциноида (Soga J., 1974):

- тип А (узловая форма), встречается в 22,6% случаев;
- тип В (трабекулярная или лентовидная форма), встречается в 21% случаев;
- тип С (тубулярная с ацинарными или розеткообразными структурами), встречается редко — 3,2%;
- тип D (малодифференцированная или атипичная), встречается в 9,2% случаев;
- смешанная форма, встречается в 43,5% случаев.

К признакам потенциальной малигнизации относят ацинарную или тубулярную дифференциацию, наличие слизи и разных типов эндокринных клеток (Borh K., 1989).

Макроскопически карциноид представляет собой опухоль округлой формы, плотной консистенции, размером от нескольких миллиметров

до 13–14 см (см. рис. 11.7 на цветной вклейке). Опухоль четко отграничена от окружающих тканей, локализуется в подслизистой основе. На разрезе опухоль имеет серовато-желтый цвет с тонкими серыми переплетающимися тяжами тканей. Сверху опухоль покрыта неизменной слизистой оболочкой. При озлокачествлении карциноида может образоваться изъязвление слизистой оболочки над опухолью, нередко наблюдается развитие кровотечения. При озлокачествлении метастазирование идет гематогенно и лимфогенно. Метастазы чаще обнаруживаются в печени и характеризуются также довольно медленным ростом.

Нередко может быть и множественное карциноидное поражение.

Микроскопически карциноид имеет строение, напоминающее солидный рак. Как правило, карциноид состоит из круглых, кубических и полигональных клеток со светлой вакуолизированной цитоплазмой и гиперхромными ядрами. Клетки образуют комплексы, напоминающие железистоподобные структуры. Строма содержит, помимо соединительнотканых элементов и гладкомышечных волокон, хорошо развитую капиллярную сеть, большое количество нервных волокон. При озлокачествлении карциноида обнаруживается много клеток в состоянии митотического деления. Признаки более низкой дифференцировки могут быть выявлены при электронномикроскопическом исследовании. В склонном к озлокачествлению карциноиде появляются изменения в ядрах клеток: многочисленные инвагинации, выпячивания ядерной мембраны. Хроматин ядер становится крупноглыбчатым, грубым, расположение его в ядре становится диффузным. Секреторные гранулы приобретают атипичный характер, клетки теряют признаки дифференцировки.

Гистологическим отличием карциноида от истинных карцином является наличие в цитоплазме аргено- и хромофильных гранул и отсутствие митозов.

Характерной особенностью метастазов карциноида является их более выраженная эндокринная активность, проявляющаяся выраженными общими эффектами, в основном за счет серотонина и его предшественника — 5-окситриптофана. Кроме серотонин-обусловленных эффектов, при карциноиде может развиваться и пеллагроподобный синдром, связанный с дефицитом никотиновой кислоты, развивающийся из-за дефицита триптофана, идущего на синтез серотонина.

Различают три типа карциноидов желудка. Тип I (около 65% случаев) — самая частая форма рассматриваемых опухолей желудка, которые локализируются в кислото-продуцирующей зоне желудка (тело и дно органа). У данных пациентов, как правило, регистрируется хронический АГ, ахлоргидрия, пернициозная анемия и гипергастринемия. Данный тип опухолей, как правило, характеризуется множественным поражением. Опухолевые образования небольших размеров и самые доброкачественные по течению. Частота метастазирования не более 23% (Hirschowitz B.I. et al., 1992; Davies M.G. et al., 1990; Fykse V. et al., 2004; Soga J., 2005).

Карциноидные опухоли II типа проявляются СЗЭ, а их метастатический потенциал занимает промежуточное положение между I и III типами. III тип карциноидной опухоли не связан с гипергастринемией, наблюдается реже

перечисленных выше типов, но относится к самым инвазивным и активно метастазирующим новообразованиям.

Клинические проявления карциноидов желудка обычно неспецифичны и переменчивы. Для карциноида самым характерным признаком является развитие приступообразного карциноидного синдрома, связанного с выбросом в кровь серотонина из опухоли и главным образом из метастазов в печень. Клинически карциноидный синдром проявляется сосудистыми кризами — «приливами» (покраснение кожи, появление пятен пурпурного цвета на лице, шее, верхней части тела, конечностей). Пятна несколько отечные, может ощущаться жжение, жар, прилив крови к голове. Частота приступов в начале заболевания редкая (один раз в неделю), в дальнейшем число приливов растет до 10 раз в сутки и чаще. Приливы обычно возникают внезапно, однако могут провоцироваться приемом пищи, особенно содержащей триптофан, эмоциональным воздействием и пр. Кроме приливов, частым симптомом заболевания является диарейный синдром гипермоторного типа (из-за избытка серотонина). Больные часто испытывают болевой синдром, локализованный в эпигастрии, рвоту и диарею, метеоризм (Creutzfeldt W., Stockmann F., 1987). Иногда диарейный синдром задолго предшествует развитию типичных приливов.

Кроме того, возможны приступы, подобные бронхиальной астме, с типичной одышкой, изменениями со стороны сердечно-сосудистой системы [повышение АД, чаще по типу кризов, падение давления реже, кардиопатия, клапанные нарушения (чаще недостаточность трехстворчатого клапана), стеноз легочной артерии, правожелудочковая недостаточность]. Клапанные изменения возможны из-за фиброзных процессов под влиянием серотонина (Creutzfeldt W., Stockmann F. 1987). Серотонин, попадая через легочную артерию в малый круг кровообращения, в легочном микроциркуляторном русле инактивируется, и левые отделы сердца, как правило, не поражаются. Этого не происходит, если карциноид локализован в бронхиальном аппарате. В этом случае поражаться будут и левые отделы сердца. При метастазах в печень локализованного в бронхах карциноида поражаться будут и левые, и правые отделы сердца (Валенкевич Л.Н., Яхонтова О.И., 2001).

Частыми симптомами карциноида является наличие аллергических дерматозов, телеангиэктазий, гиперпигментации кожи (при продуцировании карциноидом меланоцитостимулирующего гормона), пеллагроидных изменений в области предплечий и кистей рук, может отмечаться и поражение суставов по типу артрита, обостряющегося в момент кризов. Нередко могут наблюдаться и явления со стороны ЦНС (галлюцинации, психотические состояния).

В ряде случаев, когда основным продуцентом опухоли является не сам серотонин, а его предшественник — 5-окситриптофан, в клинической картине преобладают симптомы, напоминающие вегетативную дисфункцию (приливы отсутствуют, изменения на коже напоминают гистаминовую эритему).

Типичным для желудочной и двенадцатиперстной локализации карциноида является частое сочетание (до трети пациентов) с ЯБДПК, связанной с гиперпродукцией гастрина и выраженной гиперхлоргидрией. Может также развиваться и типичный СЗЭ. При изъязвлении опухоли возможно развитие

кровотечения, как острого, так и хронического с развитием анемии. При метастазировании в печень у больных с карциноидом выявляется гепатомегалия. Печень при пальпации значительно уплотнена, контуры и поверхность могут быть неровными.

Протекает карциноид, как правило, длительно (5–9 лет) бессимптомно. Приливы в дальнейшем могут быть как умеренного характера, так и выраженного (карциноидные кризы), сопровождающиеся повышением или снижением АД, диареей, симптомами со стороны ЦНС и пр. В ряде случаев криз может закончиться развитием коматозного состояния, оканчивающегося гибелью больного. Криз может быть спровоцирован и энергичной пальпацией карциноида врачом, а также после начала химиотерапии.

Диагностика. Опухоли чаще всего обнаруживаются при эндоскопии как подслизистые округлые образования, чаще желтого цвета. Легче диагностировать карциноид желудка, выходящий за пределы подслизистого слоя, доступного визуальному наблюдению в эндоскоп и биопсическому исследованию. Кроме того, крупный по размерам карциноид может определяться и при рентгенологическом исследовании как дефект наполнения. Однако гораздо чаще карциноидная опухоль небольших размеров не поддается определению с помощью традиционных средств и диагноз ставится по наличию типичной клинической картины и превышению уровня серотонина в крови в 5–10 раз (норма — 0,03–0,20 мг/л), а в моче — значительному превышению уровня продуктов его метаболизма — 5-гидроксииндолуксусная кислота (норма — 7 мг/сут) (Creutzfeldt W., Stockmann F., 1987). Показано применение и провокационных [алкоголь, эпинефрин (адреналин*), резерпин] тестов.

Для диагностики карциноида может также использоваться метод транскутанной и эндоскопической ультрасонографии, КТ и МРТ-диагностики (Patel Y.C., 1990), а также метод изотопной диагностики с меченым $^{123}\text{I}\text{Tir}^3$ -октреотидом (Lamberts S.W. J. et al., 1990).

В сложных случаях для выявления локализации карциноида показана селективная ангиография верхней брыжеечной артерии.

Дифференциальная диагностика карциноида сложна из-за разнообразия клинических полиорганных симптомов. Особенно следует обращать внимание на наличие приливов. Для дифференциации с феохромоцитомой необходимо исследование уровней катехоламинов.

Степень злокачественности оценивается по агрессивности роста и наличию регионарных и отдаленных метастазов (Modlin I.M., Sandor A., 1997).

В настоящее время самым часто используемым методом диагностики метастазирования карциноидов является метод OctreoScan с индием-111 пентреотидом (чувствительность метода — 80–90%) (Modlin I.M. et al., 2005).

Лечение заключается в удалении опухоли хирургическим путем. Характерной особенностью карциноида является отсутствие эффекта усиления метастазирования после удаления первичного очага опухоли. Поэтому необходимо всегда стремиться к его обнаружению и удалению.

Эндохирургически (эндоскопическая резекция слизистой) удаляются опухоли малых размеров (до 1 см) и в количестве не более пяти (Modlin I.M.,

2004). При небольших (около 2 см) опухолях выполняется локальная экцизия — удаление первичной опухоли и небольшого количества здоровых тканей вокруг нее с последующим сшиванием краев раны.

Разного объема резекции желудка осуществляют в зависимости от размеров опухолей и их количества (Lauffer J.M., Zhang T., Modlin I.M., 1999). Антрумэктомия приводит к снижению сывороточного уровня гастрина и регрессу опухолей из ECL-клеток (Hirschowitz B.I. et al., 1992). Полная или субтотальная гастрэктомия, иногда с отрезком ДПК с близлежащими лимфоузлами проводится при поражении регионарных лимфатических узлов (Davies M.G. et al., 1990).

В случае метастазирования карциноидной опухоли ЖКТ в печень возможно проведение криоабляции, радиочастотной абляции, инъекции этанола. В ряде случаев проводится резекция пораженной части печени или ее трансплантация.

Лучевая терапия при карциноидных опухолях ЖКТ обычно дает слабый эффект, и ее используют для купирования болей при распространении опухоли из желудка на окружающие органы.

Использование пролонгированных аналогов SS приводит к уменьшению размеров опухоли за счет уменьшения плотности ECL-клеток (Fykse V et al., 2004). Уменьшение размеров опухоли возможно и при применении антиэстрогена тамоксифена (Валенкевич Л. Н., Яхонтова О. И., 2001).

Проводится при карциноиде и химиотерапия препаратами фторурацил, циклофосфамид (циклофосфан^а), заносар^в.

Прогноз для больных с карциноидными опухолями зависит от типа опухоли и стадии процесса. При наличии отдаленных метастазов прогноз неблагоприятный. Полное 5-летнее выживание для пациентов с операбельной карциноидной опухолью желудка в пределах 63–80% (Maggard MA, O'Connell J.V., Ko C.Y., 2004; Soga J., 2005; Modlin I.M., Lye K.D., Kidd M., 2004).

ЛИТЕРАТУРА

Валенкович Л.Н., Яхонтова О.И. Клиническая энтерология. — СПб.: Гиппократ, 2001. — 288 с.

Давыдов М.И., Ганцев Ш.Х. Онкология: Учебник. — М., 2010. — 920 с.

Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.) Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность). — М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2013 — С. 289.

Borch K. Atrophic gastritis and gastric carcinoid tumors // *Ann. Med.* — 1989. — Vol. 21, N 4. — P. 291–297.

Chen L.L., Trent J.C., Wu E.F. et al. A missense mutation in KIT kinase domain 1 correlates with imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors // *Cancer Res.* — 2004. — Vol. 64. — P. 5913.

Creutzfeldt W., Stockmann F. Carcinoids and carcinoid syndrome // *Am. J. Med.* — 1987. — Vol. 82(Suppl. 5B). — P. 4.

Davies M.G., O'Dowd G., McEntee G.P. et al. Primary gastric carcinoids: a view on management // *Br. J. Surg.* — 1990. — Vol. 77. — P. 1013.

Debiec-Rychter M., Cools J., Dumez H. et al. Mechanisms of resistance to imatinib mesylate in gastrointestinal stromal tumors and activity of the PKC412 inhibitor against imatinib-resistant mutants // *Gastroenterology*. — 2005. — Vol. 128. — P. 270.

DeMatteo R.P., Lewis J.J., Leung D. et al. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival // *Ann. Surg.* — 2000. — Vol. 231. — P. 51.

Demetri G.D., von Mehren M., Blanke C.D. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — Vol. 347. — P. 472.

Ferlay J., Bray F., Pisani P. et al. GLOBOCAN 2002: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide, Version 2.0. IARC CancerBase No. 5. — Lyon: IARC Press, 2004.

Fykse V., Sandvik A.K., Qvigstad G. et al. Treatment of ECL cell carcinoids with octreotide LAR // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 39. — P. 621.

Graadt van Roggen J.F., van Velthuysen M.L.F., Hogendoorn P.C.W. The histopathological differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumours // *J. Clin. Pathol.* — 2001. — Vol. 54. — P. 96.

Heinrich M.C., Corless C.L., Duensing A. et al. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumours // *Science*. — 2003. — Vol. 299. — P. 708.

Hirota S., Isozaki K., Moriyama Y. et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors // *Science*. — 1998. — Vol. 279. — P. 577.

Hirschowitz B.I., Griffith J., Pellegrin D. et al. Rapid regression of enterochromaffin cell gastric carcinoids in pernicious anemia after antrectomy // *Gastroenterology*. — 1992. — Vol. 102. — P. 1409.

Ichikawa J., Tanabe S., Koizumi W. et al. Endoscopic mucosal resection in the management of gastric carcinoid tumors // *Endoscopy*. — 2003. — Vol. 35. — P. 203.

Kato M., Asaka M. Recent development of gastric cancer prevention // *Jpn J. Clin. Oncol.* — 2012. — Vol. 42, N 11. — P. 987–994.

Kindblom L.G., Remotti H., Aldenborg F. et al. Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT). Gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal // *Am. J. Pathol.* — 1998. — Vol. 152. — P. 1259.

Lamberts S.W.J., Bakker W.H., Reubi J., Krenning E.P. Somatostatin-receptor imaging in the localization of endocrine tumors // *N. Engl. J. Med.* — 1990. — Vol. 323. — P. 1246.

Lauffer J.M., Zhang T., Modlin I.M. Review article: current status of gastrointestinal carcinoids // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 1999. — Vol. 13. — P. 271.

MacGillivray D.C., Synder D.A., Drucker W., ReMine S.G. Carcinoid tumors: the relationship between clinical presentation and the extent of disease // *Surgery*. — 1991. — Vol. 110. — P. 68.

Maggard M.A., O'Connell J.B., Ko C.Y. Updated population-based review of carcinoid tumors // *Ann. Surg.* — 2004. — Vol. 240. — P. 117.

Miettinen M., Sarlomo-Rikala M., Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: recent advances in understanding of their biology // *Hum. Pathol.* — 1999. — Vol. 30. — P. 1213.

Modlin I.M., Kidd M., Latich I. et al. Current status of gastrointestinal carcinoids // *Gastroenterology*. — 2005. — Vol. 128. — P. 1717.

Modlin I.M., Lye K.D., Kidd M. A 50-year analysis of 562 gastric carcinoids: small tumor or larger problem? // *Am. J. Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 99. — P. 23.

Modlin I.M., Sandor A. An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors // *Cancer*. — 1997. — Vol. 79. — P. 813.

Moertel C.G., Dockerty M.B., Judd E.S. Carcinoid tumors of the vermiform appendix // *Cancer*. — 1968. — Vol. 21. — P. 270.

Morise K., Kusugami K., Haykama et al. Minute carcinoid tumor of the stomach: report of two cases and review of the Japanese literature // *Gastroenterol. Jap.* — 1985. — Vol. 20, N 6. — 596–603.

Mudan S.S., Conlon K.C., Zalberg J. et al. Salvage surgery for patients with recurrent gastrointestinal sarcoma: prognostic factors to guide patient selection // *Cancer*. — 2000. — Vol. 88. — P. 66.

Nakamura S., Linda M., Yao T. et al. Endoscopic features of gastric carcinoids // *Gastrointest. Endosc.* — 1991. — Vol. 37. — P. 535.

Palazzo L., Landi B., Cellier C. et al. Endosonographic features predictive of benign and malignant gastrointestinal stromal cell tumors // *Gut*. — 2000. — Vol. 46. — P. 88.

Patel Y.C. Somatostatin-receptor imaging for the detection of tumors // *N. Engl. J. Med.* — 1990. — Vol. 323. — P. 1274.

Rindi G., Luinetti O., Cornaggia M. et al. Three subtypes of argyrophilic carcinoid and the gastric neuroendocrine carcinoma. A clinicopathological study // *Gastroenterology*. — 1993. — Vol. 104. — P. 994.

Sarlomo-Rikala M., Kovatich A.J., Barusevicius A. et al. CD117: a sensitive marker for gastrointestinal stromal tumors that is more specific than CD34 // *Mod. Pathol.* — 1998. — Vol. 11. — P. 728.

Shiu M.H., Farr G.H., Papachristou D.N. et al. Myosarcomas of the stomach: natural history, prognostic factors and management // *Cancer*. — 1982. — Vol. 49. — P. 177.

Sircar K., Hewlett B.R., Huizinga J.D. et al. Interstitial cells of Cajal as precursors of gastrointestinal stromal tumors // *Am. J. Surg. Pathol.* — 1999. — Vol. 23. — P. 377.

Soga J. Early-stage carcinoids of the gastrointestinal tract. An analysis of 1914 reported cases // *Cancer*. — 2005. — Vol. 103. — P. 1587.

Van der Zwan S.M., DeMatteo R.P. Gastrointestinal stromal tumor: 5 years later // *Cancer*. — 2005. — Vol. 104. — P. 1781.

Van Oosterom A.T., Judson I., Verweij J. et al. Safety and efficacy of imatinib (ST1571) in metastatic gastrointestinal stromal tumours: a phase I study // *Lancet*. — 2001. — Vol. 358. — P. 1421.

Verweij J., Casali P.G., Zalberg J. et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomized trial // *Lancet*. — 2004. — Vol. 364. — P. 1127

11.5. ПОЛИПЫ ЖЕЛУДКА¹

Полипом называют любое образование на слизистой оболочке, выступающее в просвет органа. Данный термин отражает лишь определенные макроскопические изменения, выявляемые при проведении эндоскопического исследования, и не обозначает самостоятельную нозологическую единицу. Природу полипа можно установить только после морфологического исследования, хотя некоторые эндоскопические признаки могут ориентировочно указывать на предположительный диагноз.

¹ Глава написана в соавторстве с канд. мед. наук Н.Н. Голубевым, а также с использованием материалов, любезно предоставленных канд. мед. наук Е.Ю. Стручковой.

При эндоскопическом исследовании форму полипов могут иметь аденокарцинома желудка (см. рис. 11.8 на цветной вклейке), MALT-лимфома, гастроинтестинальные стромальные и эндокринно-активные опухоли.

Эпидемиология полипов желудка изучена недостаточно. При проведении эндоскопического исследования они выявляются у 1,2–3,75% пациентов. В среднем этот показатель составляет 2%.

Более 90% полипов представляют собой эпителиальные образования, неэпителиальные полипы желудка встречаются значительно реже (Park D.Y., Lauwers G.Y., 2008; Carmack S.W. et al., 2009).

Частота выявления различных видов полипов в определенной степени зависит от распространенности инфекции *H. pylori*, с наличием которой ассоциированы гиперпластические и аденоматозные полипы. В популяциях с низким уровнем инфицированности пилорическим хеликобактером преобладают фундальные железистые полипы.

По данным крупного ретроспективного исследования в Греции, 75,6 и 6,6% всех полипов составляли соответственно гиперпластические полипы и аденомы. В Германии на долю фундальных железистых полипов приходится 47%, тогда как 28,3 и 9,0% составляют гиперпластические полипы и аденомы. В Бразилии, где высок уровень инфицированности *H. pylori*, 71,3 и 12,4% полипов являются гиперпластическими полипами и аденомами, тогда как доля фундальных железистых полипов составляет только 16,3%. Напротив, в популяции США при низкой распространенности *H. pylori* доля аденом и гиперпластических полипов невелика и составляет лишь 0,7 и 14,4%, а наиболее часто (77,2%) выявляются фундальные железистые полипы (Carmack S.W. et al., 2009).

Общепринятая классификация полипов желудка на сегодняшний день отсутствует. Традиционно, в зависимости от количества образований, выделяют одиночные и множественные полипы. При обнаружении более 20 полипов говорят о полипозе желудка.

Эндоскопическая классификация, предложенная S. Yamada в 1966 г., выделяет четыре типа полипов (Yamada S., Ichikawa H., 1966):

I тип — плоский, приподнятый, с нечеткими границами (см. рис. 11.9 на цветной вклейке);

II тип — выступающий, полукруглый, с достаточно четкими границами;

III тип — четко выступающий, округлый, с втянутым основанием;

IV тип — на ножке (см. рис. 11.10 на цветной вклейке).

Помимо формы, необходимо оценить и характер поверхности полипа, которая может быть гладкой, дольчатой или ворсинчатой (папилломатозной).

Морфологическая классификация полипов желудка, основанная на гистологической классификации гастроинтестинальных опухолей Всемирной организации здравоохранения, предполагает их деление на эпителиальные и неэпителиальные. В каждой из этих категорий выделяют опухоли и опухолеподобные образования (Goddard A.F. et al., 2010).

Из эпителиальных полипов к опухолям относят только аденоматозные полипы (аденомы), тогда как остальные полипы данной категории по гистологическому строению истинными опухолями не являются и представляют

собой опухолеподобные образования. Из неэпителиальных полипов к опухолям причисляют ГИСО, лейомиомы, липомы, фибромы и фибромиомы, нейрогенные и сосудистые неоплазии, в то время как фиброзные полипы, ксантомы и гетеротопия ткани поджелудочной железы относятся к опухолеподобным образованиям.

Классификация полипов желудка (Goddard A.F. et al., 2010)

- Эпителиальные полипы:
 - аденоматозные полипы (аденомы);
 - фундальные железистые полипы;
 - гиперпластические полипы;
 - гамартомы:
 - ◊ ювенильный полип;
 - ◊ синдром Пейтца–Егерса (Peutz–Jeghers);
 - ◊ синдром Коудена (Cowden);
 - ◊ ювенильный полипоз;
 - полипозные синдромы (не гамартомы):
 - ◊ семейный аденоматозный полипоз;
 - ◊ синдром Кронкайта–Канады (Cronkhite–Canada).
- Неэпителиальные интрамуральные полипы:
 - воспалительные фиброзные полипы;
 - ксантома/ксантелазма;
 - гетеротопия ткани поджелудочной железы;
 - липома.

Важным моментом является выделение неопластических полипов, к которым относятся аденомы, аденокарциномы, карциноиды и, по мнению некоторых авторов, фундальные железистые полипы.

Гиперпластические полипы, фиброзные полипы, гамартомы, гетеротопия поджелудочной железы, синдром Кронкайта–Канады имеют низкий риск злокачественной трансформации и относятся к не неопластическим полипам.

В целом диагностически значимое описание полипов желудка должно включать указания на их количество, макроскопические характеристики, топографию расположения и гистологическое строение. Ниже представлены общие принципы диагностики и лечения наиболее часто встречающихся полипов желудка.

11.5.1. Аденоматозные полипы (аденомы)

Аденоматозные полипы представляют собой ограниченные образования, состоящие из папиллярных и тубулярных структур, выстланных диспластическим эпителием. Клиническое значение данного типа полипов определяется высоким риском малигнизации, что позволяет отнести их к предраковым заболеваниям СОЖ (Watanabe H., 1990; Goddard A.F. et al., 2010).

В западных странах доля аденом среди других полипов желудка составляет от 0,5 до 3,75%. В регионах с высокой распространенностью аденокарциномы желудка этот показатель значительно выше и составляет 9–20%. Соотношение мужчин и женщин составляет 2 к 1 (Park D.Y., Lauwers G.Y., 2008).

Эндоскопически аденоматозные полипы характеризуются как ограниченные единичные (в 82% случаев) образования на ножке или широком основании с бархатистой дольчатой поверхностью (см. рис. 11.9 и 11.10 на цветной вклейке). Их средний размер обычно составляет менее 2 см, хотя встречаются и значительно более крупные аденомы. Поверхность полипов может быть изъязвлена. Аденомы наиболее часто локализуются в антральном отделе, особенно в области *incisura angularis*. Реже их выявляют на слизистой оболочке тела желудка. В большинстве случаев данный тип полипов развивается на фоне атрофического гастрита с очагами кишечной метаплазии (Park D.Y., Lauwers G.Y., 2008).

Как правило, аденоматозные полипы не имеют какой-либо клинической симптоматики и выявляются случайно, при эндоскопии, проведенной по другому поводу, или на аутопсии. У некоторых пациентов изъязвление поверхности полипа вызывает желудочное кровотечение, которое редко бывает выраженным. В ряде случаев хроническая скрытая кровопотеря ведет к развитию железодефицитной анемии. При очень больших размерах полипов может возникать обструкция пилорического канала желудка.

Морфологическая характеристика

Классификация Всемирной организации здравоохранения выделяет три основных типа аденом:

- папиллярная (ворсинчатая) аденома;
- тубулярная аденома;
- папило-тубулярная аденома.

Папиллярная аденома состоит из узких или широких пальцевидных выростов различной формы, основу которых составляет собственная пластинка слизистой оболочки. Тубулярная аденома образована разветвленными железами, заключенными в ткань собственной пластинки слизистой оболочки. Папило-тубулярная аденома характеризуется промежуточным морфологическим строением или одновременным сочетанием папиллярных и тубулярных структур. Поверхность аденоматозных полипов покрыта эпителием, всегда имеющим признаки дисплазии низкой или высокой степени (Аруин Л.И., 1998).

На основании морфологических и гистохимических признаков могут быть выделены два основных фенотипа аденоматозных полипов. Наиболее распространены аденомы кишечного типа, эпителий которых представлен энтероцитами, бокаловидными клетками и клетками Панета. Аденомы желудочного типа регистрируются значительно реже и могут состоять из поверхностно-ямочного эпителия тела желудка (фовеолярная аденома) или клеток пилорических желудочных желез (пилорическая аденома). Пилорические аденомы чаще развиваются у женщин пожилого возраста и локализуются преимущественно в теле желудка. По некоторым данным, в 26% случаев в ткани пилорических аденом имеются фокусы аденокарциномы (Hiroyoshi O., 2008; Park D.Y., Lauwers G.Y., 2008; Vieth M., 2003).

Аденоматозные полипы возникают спорадически или могут быть ассоциированы с семейным аденоматозным полипозом. При этом папиллярные

аденомы, как правило, являются спорадическими, а тубулярные чаще встречаются при семейном полипозе.

Ведущую роль в возникновении полипов отводят нарушениям в регенеративных процессах СОЖ, дискоординации между пролиферацией и дифференцировкой эпителиоцитов. Молекулярные исследования ткани аденоматозных полипов выявили наличие целого ряда генетических альтераций, играющих важную роль в процессах неопластической прогрессии. В целом ряде работ были обнаружены микросателлитная нестабильность, инактивирующие мутации в онкосупрессорных генах *APC* и *p53*, активирующие мутации онкогена *K-ras*. Частота указанных генетических повреждений значительно выше при аденомах кишечного типа в сравнении с фовеолярными аденомами желудочного типа (Abraham S.C., 2003; Smith M.G., 2006).

Большинство спорадических аденом формируются на фоне хронического атрофического хеликобактерного гастрита с очагами кишечной метаплазии. Риск их развития увеличивается с возрастом. Данные полипы являются одним из этапов канцерогенеза, ведущим к развитию РЖ. Особенно опасны в плане высокого риска неопластической прогрессии образования размером более 2 см. При гистологическом исследовании тканей таких аденоматозных полипов фокусы аденокарциномы выявляются в 50% случаев. Аденомы кишечного типа имеют более высокий риск малигнизации в сравнении с желудочными аденомами. У 30% пациентов на момент выявления аденоматозных полипов гистологические признаки злокачественного новообразования регистрируются в других участках слизистой оболочки. Таким образом, аденоматозные полипы являются маркерами высокого риска развития аденокарциномы в окружающей слизистой оболочке желудка (Abraham S.C., 2002; Carmack S.W. et al., 2009; Goddard A.F. et al., 2010).

Лечение. Все аденоматозные полипы, вне зависимости от размеров и гистологического строения, подлежат удалению с применением методов эндоскопической полипэктомии или эндоскопической резекции слизистой оболочки. При необходимости для подтверждения полного удаления полипа должна быть проведена повторная гастроскопия.

Обязательным является взятие биоптатов из пяти стандартных точек в антральном отделе и теле желудка для оценки степени и стадии ХГ, что позволяет в каждом конкретном случае оценить дальнейший прогноз. Для исключения аденокарциномы желудка биопсийный материал дополнительно должен быть получен из любого подозрительного участка слизистой оболочки.

Все пациенты после удаления аденом нуждаются в регулярном наблюдении с целью выявления новых или ранее не обнаруженных полипов и раннего РЖ. Рецидив аденом наблюдается не более чем у 5% больных, а у 1,3% лиц в дальнейшем выявляется РЖ (Hirota W.K., 2006).

Первое эндоскопическое исследование следует провести через год после полипэктомии. При нормальных результатах интервал обследования можно увеличить до 3–5 лет. Если гистологическое исследование ткани полипов показало наличие дисплазии высокой степени, то наблюдение должно быть индивидуализировано, а первую гастроскопию необходимо провести не позже чем через 6 месяцев (Hirota W.K., 2006; Goddard A.F. et al., 2010).

11.5.2. Фундальные железистые полипы

Фундальные железистые полипы (старое название — кисты желез тела желудка Elster) (см. также 7.3.7.5) относятся к наиболее часто встречающимся полипам желудка. Они выявляются при проведении 0,8–23% эндоскопических исследований. Доля данных образований среди всех полипов желудка, по разным данным, составляет от 13 до 77%. Фундальные железистые полипы одинаково часто встречаются у мужчин и женщин в среднем возрасте (Goddard A.F. et al., 2010).

Эндоскопически фундальные железистые полипы представляют собой хорошо ограниченные, округлые, гладкие, блестящие образования бледно-розового цвета небольших размеров (менее 1 см) на широком основании. Как правило, они множественные и локализуются на слизистой оболочке дна и верхней части тела желудка. Описаны случаи гигантских полипов, достигающих размеров 3–8 см. Окружающая слизистая оболочка обычно не изменена (El Hajj I.I. et al., 2008; Carmack S.W. et al., 2009; Spiegel A. et al., 2010).

Гистологически фундальные железистые полипы представляют собой значительно расширенные в виде кист главные железы тела желудка, просвет которых выстлан уплощенными мукоцитами, париетальными и главными клетками. Вокруг желез выявляются пучки гладкомышечных волокон. Воспалительная инфильтрация встречается редко (Park D.Y., Lauwers G.Y., 2008).

Фундальные железистые полипы могут возникать спорадически либо быть ассоциированы с приемом ИПП и наследственным аденоматозным полипозом.

Этиология и патогенез возникновения фундальных полипов изучены недостаточно. Ранее полагалось, что они относятся к гамартомам. Однако сообщения о возникновении данных образований на фоне длительной терапии ИПП позволило сделать предположение об участии в их патогенезе механизмов, связанных с подавлением секреции СК (Raghunath A.S. et al., 2005).

Спорадические полипы часто одиночны или немногочисленны (менее 10). Они выявляются преимущественно у *H. pylori*-негативных лиц без явлений атрофического гастрита. Существует даже мнение, что хеликобактериоз может оказывать протективное действие в отношении развития данных полипов. При гистологическом исследовании ткани спорадических фундальных полипов участки дисплазии эпителия выявляются менее чем в 1% случаев (Park D.Y., Lauwers G.Y., 2008; Asaka M. et al., 2010).

Связь фундальных железистых полипов с приемом ИПП остается предметом дискуссий. По данным исследований, данный тип полипов встречался у 36% пациентов, принимавших антисекреторные средства более 1 года, и лишь у 12% лиц, не получавших кислотосупрессивную терапию (увеличение риска в 4 раза). Средний период приема ИПП, необходимый для формирования полипов, составляет 32,5 мес, а регрессия этих образований отмечалась спустя 3 мес после отмены кислотосупрессивной терапии. У пациентов, получающих ИПП, фундальные железистые полипы, как правило, более многочисленны в сравнении со спорадическими случаями (Choudhry U. et al., 1998; Jalving M. et al., 2005).

Причины формирования полипов на фоне приема ИПП не ясны. У большинства пациентов, получающих антисекреторную терапию, они никогда

не развиваются. Одна из теорий предполагает важную роль гипергастринемии. Гастрин вызывает гиперплазию и протрузию в просвет главных желез париетальных клеток, что, в свою очередь, ведет к их расширению и формированию кист. В дальнейшем при еще большем увеличении этих кист в размерах возникают фундальные железистые полипы (Cats A. et al., 2000).

В то же время этиологическая взаимосвязь ИПП с данным видом полипов нуждается в подтверждении в проспективных исследованиях, так как ряд работ такой ассоциации не выявили (Goddard A.F. et al., 2010).

Фундальные железистые полипы обнаруживают у 53–88% пациентов с семейным аденоматозным полипозом. В такой ситуации полипы всегда множественные и могут покрывать всю поверхность тела желудка. При гистологическом исследовании, в отличие от спорадических фундальных полипов, дисплазия выявляется в 25–41% случаев. В частности, в исследовании L.K. Bianchi с соавт. у 38% пациентов была выявлена дисплазия низкой, а у 3% обследованных больных дисплазия высокой степени (Burt R., 2003; Bianchi L.K., 2008).

В последнее время в эпителии фундальных железистых полипов был выявлен ряд мутаций. У больных семейным аденоматозным полипозом в половине случаев имеются инактивирующие мутации гена-онкосупрессора *APC*, которые при спорадических фундальных полипах практически отсутствуют. При этом в большинстве спорадических полипов (64–91%) выявляются активирующие мутации проонкогенного гена β -катенина, не возникающие при семейном полипозе. Мутации обоих типов ведут к стабилизации β -катенина и его аккумуляции в клетках эпителия. В результате могут нарушаться межклеточные контакты и стимулироваться процесс деления клеток (Sekine S. et al., 2002; Abraham S.C. et al., 2002; Abraham S.C., 2010).

Спорадические фундальные железистые полипы и фундальные полипы, ассоциированные с приемом ИПП, имеют очень низкий риск малигнизации. Показана возможность спонтанной регрессии. При наличии типичной эндоскопической картины и небольших размерах полипов (менее 0,5 см) диагноз устанавливается на основании гистологического исследования одного биоптата. При обнаружении полипов размером 0,5–1 см биопсия должна быть взята из каждого такого образования. Полипы размером более 1 см должны быть удалены. Дальнейшее эндоскопическое наблюдение за такими пациентами нецелесообразно.

Вопрос об отмене ИПП также должен решаться индивидуально. При небольших размерах полипов терапия может быть продолжена, тогда как при полипах размером более 1 см прием антисекреторных препаратов должен быть прекращен (Carmack S.W. et al., 2009).

У пациентов с семейным аденоматозным полипозом дисплазия эпителия фундальных полипов, по некоторым данным, выявляется в 40% случаев. Он возрастает при большом размере полипов (более 1 см), наличии полипов в ДПК и антральном гастрите. Остается открытым вопрос о необходимости регулярного проведения у данной категории пациентов контрольной гастроскопии (Carmack S.W. et al., 2009).

Точно дифференцировать спорадические фундальные железистые полипы и фундальные полипы при семейном аденоматозном полипозе во время

проведения ЭГДС невозможно. Для выявления полипоза толстой кишки пациентам до 40 лет с множественными фундальными полипами показано проведение сигмоскопии или колоноскопии. Исследование толстой кишки также необходимо провести при выявлении в биоптатах этих полипов очагов дисплазии. В свою очередь, в комплекс диспансерных мероприятий у больных с аденоматозным полипозом должна обязательно входить ЭГДС.

11.5.3. Гиперпластические полипы

По частоте встречаемости гиперпластические полипы находятся на втором месте после фундальных железистых полипов. По разным данным, их доля среди всех полипов желудка составляет от 18 до 70%. Они могут развиваться в любом возрасте, но наиболее часто выявляются после 60–65 лет. У женщин гиперпластические полипы выявляются несколько чаще, чем у мужчин.

Наиболее часто гиперпластические полипы локализируются в антральном отделе и теле желудка, однако они могут формироваться на слизистой кардии и дна. В большинстве случаев это единичные образования размером 0,5–1,5 см. Полипы больше 2 см встречаются лишь у 10% пациентов. Описаны гигантские полипы размером до 13 см. Маленькие полипы имеют гладкую поверхность и широкое основание. Более крупные образования имеют ножку и дольчатую, часто эрозированную поверхность.

В большинстве случаев данный тип полипов развивается на фоне атрофического хеликобактерного гастрита с очагами кишечной метаплазии. Множественные гиперпластические полипы могут выявляться у пациентов с БМ (см. 9.5).

Гиперпластические полипы в большинстве случаев не имеют какой-либо клинической симптоматики. У некоторых пациентов изъязвление их поверхности вызывает желудочное кровотечение. Иногда такая скрытая хроническая кровопотеря ведет к развитию железодефицитной анемии. При очень больших размерах полипов может возникать обструкция пилорического канала желудка. Описаны случаи обструкции ампулы фатерова сосочка с развитием вторичного панкреатита (Park D. Y., Lauwers G. Y., 2008; Carmack S. W. et al., 2009).

Гистологически гиперпластические полипы характеризуются значительным удлинением и ветвлением выстланных фовеолярным эпителием желудочных ямок, которые в последующем формируют кисты или штопороподобные структуры. Другим характерным признаком служит инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки плазматическими клетками, лимфоцитами, эозинофилами, мастоцитами, макрофагами и нейтрофилами. Между ямками могут располагаться пучки гладкомышечных волокон. Желудочные железы в формировании данных полипов не участвуют, однако париетальные и главные клетки, а также очаги кишечной метаплазии могут быть обнаружены.

В фовеолярном эпителии гиперпластических полипов могут быть выявлены участки дисплазии, которые, однако, встречаются достаточно редко (2–3%). Описаны и случаи обнаружения фокусов карциномы. Неопластические изменения трудно дифференцировать с регенеративной атипией эпителия и стро-

мы, которая нередко имеет место в ткани данных полипов (Park D.Y., Lauwers G.Y., 2008).

Причины развития гиперпластических полипов на сегодняшний день не ясны. Как правило, они формируются при избыточной регенерации в ответ на повреждение слизистой оболочки и часто ассоциированы с хроническим хеликобактерным гастритом и пернициозной анемией. Данные образования нередко располагаются рядом с эрозиями, язвами и гастроэнтероанастомозами (Park D.Y., Lauwers G.Y., 2008).

Гиперпластические полипы могут как увеличиваться в размерах и числе, так и регрессировать, спонтанно или после проведения эрадикации *H. pylori*. Злокачественная трансформация эпителия полипов редка (0,6–2,1%) и чаще наблюдается при размерах полипов более 2 см. Но этот тип полипов ассоциирован с высоким риском развития неоплазии в окружающей слизистой оболочке.

Полного удаления с последующим эндоскопическим наблюдением через несколько месяцев требуют крупные гиперпластические полипы. Необходимость проведения полипэктомии при небольших размерах образования признается не всеми авторами. В этом случае обоснованной может быть наблюдательная тактика, с проведением повторной ЭГДС через 1 год. Обоснованным является тщательное гистологическое исследование СОЖ на предмет наличия очагов дисплазии и аденокарциномы. Биоптаты берутся из пяти стандартных точек из любых подозрительных участков (Goddard A.F. et al., 2010).

Эрадикация *H. pylori* и устранение хронического активного воспаления слизистой оболочки, на фоне которого развиваются гиперпластические полипы, может способствовать регрессу этих образований в большей части случаев (до 70%). Проведение антихеликобактерной терапии при множественных и небольших гиперпластических полипах рекомендовано азиатскими руководствами по диагностике и лечению инфекции *H. pylori* (Carmack S.W. et al., 2009, Asaka M., 2010, Liu W.Z., 2013).

11.5.4. Гамартомы

Гамартомы желудка относятся к редким клиническим находкам и представлены ювенильными полипами и полипами при синдромах Пейтца–Егерса и Коудена.

Ювенильные полипы представляют собой единичные (не более двух) гамартомы, которые могут выявляться уже в детском возрасте. В отличие от ювенильного полипоза спорадические ювенильные полипы не несут риска развития неоплазии (Lam-Himlin D., 2013).

Небольшие ювенильные полипы имеют округлую форму и широкое основание. Полипы большого размера преобладают дольчатую структуру и ножку. Локализуются преимущественно в антральном отделе желудка. При гистологическом исследовании ювенильные полипы трудно дифференцировать с гиперпластическими. Они состоят из кистозно расширенных железистых и фовеолярных структур, выстланных нормальным желудочным эпителием и окруженных отечной стромой с элементами воспаления. Гладкомышечные

волокна в собственной пластинке слизистой оболочки отсутствуют, что отличает их от полипов Пейтца–Егерса (Goddard A. F. et al., 2010).

Ювенильный полипоз является редким аутосомно-доминантным заболеванием с вариабельной пенетрантностью. Он характеризуется наличием гамартомных полипов желудочно-кишечного тракта и повышенным риском развития РЖ (15–20% в течение жизни) и толстой кишки. Выявляется в детском или подростковом возрасте (Hizawa K., 1997).

При ювенильном полипозе имеют место множественные полипы желудка округлой формы с эрозированной поверхностью. Клинические проявления данного типа полипов могут включать обструкцию привратника, анемию и гипопротейнемию (Park D. Y., Lauwers G. Y., 2008). Морфологическое исследование выявляет извилистые удлинённые и кистозно расширенные железы. Прилегающая слизистая оболочка — с признаками отека и воспаления (Goddard A. F. et al., 2010).

Высокий риск развития РЖ и толстой кишки диктует необходимость проведения ЭГДС и колоноскопии с интервалом 1–3 года (Carmack S. W. et al., 2009, Goddard A. F. et al., 2010).

Синдром Пейтца–Егерса является редким аутосомно-доминантным наследуемым заболеванием, для которого характерны наличие гамартомных полипов желудка, тонкой и толстой кишки, пигментные пятна на коже и слизистых оболочках, а также повышенный риск развития злокачественных опухолей желудочно-кишечного тракта, молочной железы, эндометрия, яичников и легких. Риск развития РЖ в течение жизни при синдроме Пейтца–Егерса составляет около 29%. Однако рак редко развивается собственно в тканях гамартомных полипов (Beggs A. D., 2010).

У пациентов с данным наследственным заболеванием полипы локализуются в антральном отделе и теле желудка. Они могут располагаться на широкой основе или иметь ножку, поверхность полипов бархатистая или папиллярная. Размер образований обычно не превышает 1 см. Окружающая слизистая оболочка не изменена. При гистологическом исследовании обнаруживают выстланные фовеолярным (ямочным) эпителием гиперплазированные железы, разделенные пучками гладкой мускулатуры, источником которых служит мышечная пластинка слизистой оболочки. Последний морфологический признак позволяет отличить данный тип полипов от полипов при ювенильном полипозе.

Пациентам с синдромом Пейтца–Егерса при наличии полипов желудка показано проведение ЭГДС с частотой один раз в три года, которое должно являться частью комплексной программы наблюдения. В возрасте 50 лет этот промежуток должен быть сокращен до одного-двух лет. Полипэктомия, видимо, не снижает риск развития РЖ, и потому может быть рекомендована только для устранения таких осложнений, как кровотечение и анемия (Beggs A. D., 2010).

Синдром Коудена является редким наследуемым аутосомно-доминантным заболеванием, характеризующимся наличием множественных гамартом и неоплазий кожи, слизистой оболочки ЖКТ, щитовидной и молочной желез, мочеполовой системы и мозга. Заболевание чаще всего диагностируется в детском или юношеском возрасте (Uppal S., 2007).

Гамартомные полипы желудка или ДПК при синдроме Коудена выявляются у 66–100% пациентов. Данный тип полипов имеет, как правило, доброкачественную природу. Злокачественная трансформация наблюдается редко. Прогноз определяется высоким риском развития рака внежелудочной локализации.

При гистологическом исследовании визуализируются удлиненные кистозно расширенные железы с папиллярными складками, между которыми определяются гладкомышечные компоненты. После уточнения диагноза дальнейшее наблюдение полипов желудка у пациентов с синдромом Коудена не требуется (Lam-Himlin D., 2013).

11.5.5. Полипозные синдромы

Семейный аденоматозный полипоз представляет собой аутосомно-доминантное заболевание, связанное с мутациями в гене *APC* и характеризующееся наличием множественных полипов толстой кишки. Риск развития колоректального рака в течение жизни составляет приблизительно 100%. У 15–20% пациентов заболевание развивается *de novo* при неотягощенном наследственном анамнезе (Vasen H. F. A., 2008).

Полипы желудка и ДПК регистрируются соответственно у 30–100 и 50–90% пациентов с семейным аденоматозным полипозом. В большинстве случаев полипы желудка представлены фундальными железистыми полипами, и лишь в 5% случаев выявляются аденомы антрального отдела. Дифференциальный диагноз требует обязательного взятия биоптатов из ткани не менее пяти полипов. При наличии аденом и фундальных полипов размером более 1 см показана полипэктомия. Полипы ДПК имеют злокачественный потенциал и служат основной причиной смертности после выполнения профилактической колэктомии (Goddard A. F. et al., 2010).

Эндоскопическое наблюдение должно проводиться с частотой 1 раз в 1–2 года. У пациентов с крупными множественными полипами ДПК, содержащими очаги дисплазии, необходимо рассмотреть возможность хирургического лечения (Vasen H. F. A., 2008, Goddard A. F. et al., 2010).

Синдром Кронкайта–Канады — очень редкое ненаследственное заболевание неизвестной этиологии, манифестирующее в возрасте 60–70 лет. В мире описано около 400 пациентов с этой патологией. Для данного синдрома характерно наличие полипов ЖКТ и дерматологической триады в составе ониходистофии, алопеции, гиперпигментации кожи. Полипоз пищеварительной системы часто вызывает диарею, мальабсорбцию, гипопротейнемию и потерю массы тела. Пятилетняя выживаемость составляет 55% (Samoha S., 2005).

Полипы желудка при синдроме Кронкайта–Канады имеют широкое основание и красноватый цвет. Гистологически выявляются гиперплазия ямок и кистозно расширенные железы, окруженные воспаленной и отеочной стромой. Морфологически данные образования неотличимы от ювенильных и гиперпластических полипов. Некоторым дифференциальным признаком может служить выраженное воспаление окружающей слизистой оболочки, которая остается нормальной при других гамартомных полипозных синдромах (Park D. Y., Lauwers G. Y., 2008).

11.5.6. Незпителиальные интрамуральные полипы

Воспалительные фиброидные полипы относятся к редким образованиям в подслизистой оболочке и составляют не более 1–3% всех полипов желудка. Данный тип полипов может быть выявлен в любом отделе ЖКТ, но 80% приходится на антральный отдел желудка. Причины развития остаются неизвестными. Наиболее часто выявляются у женщин в возрасте 50–60 лет. Воспалительные фиброидные полипы часто ассоциированы с АГ и гипохлоргидрией, однако злокачественного потенциала не имеют (Goddard A.F. et al., 2010; Carmack S.W. et al., 2009).

При эндоскопическом исследовании определяются единичные, хорошо ограниченные образования размером 1–5 см, имеющие широкую основу или ножку. Слизистая оболочка, покрывающая полип, не изменена, однако образования больших размеров имеют центральное вдавление или изъязвления (Goddard A.F. et al., 2010).

Гистологическое исследование выявляет наличие подслизистых сосудов, окруженных циркулярно расположенными фибробластами и воспалительным инфильтратом, в котором преобладают эозинофилы. Морфология может давать ложноотрицательные результаты, так как образования располагаются в подслизистом слое (Goddard A.F. et al., 2010).

Клинические проявления в большинстве случаев отсутствуют, но, как при любых полипах больших размеров, могут иметь место обструкция привратника, кровотечение и анемия.

При полипах крупных размеров рекомендуется проведение полипэктомии, однако полное удаление образования может быть затруднено из-за его прорастания в стенку желудка. Дальнейшее эндоскопическое наблюдение не рекомендуется (Carmack S.W. et al., 2009).

Ксантома СОЖ является доброкачественным образованием, не имеющим самостоятельного клинического значения. Образование ксантом не связано с гиперлипидемией и отражает наличие репаративных процессов. Данные образования выявляются при проведении ЭГДС у 1–7% пациентов (Carmack S.W. et al., 2009; Yi S.Y., 2007).

Макроскопически ксантомы характеризуются как небольшие (3–10 мм), имеющие вид узелков или пластинок плоские образования светло-желтого цвета с четкими границами. Локализуются преимущественно в антральном отделе по малой кривизне, вокруг привратника или рядом с зонами регенерации слизистой оболочки (язвы, эрозии, анастомозы). Часто ассоциируются с хроническим хеликобактерным гастритом и могут быть множественными. Ксантомы состоят из скоплений, содержащих холестерин и нейтральный жир макрофагов, локализующихся в собственной пластинке слизистой оболочки.

Ксантома не требует эндоскопического наблюдения, однако для подтверждения диагноза и исключения перстневидноклеточного РЖ требуется гистологическое исследование (Carmack S.W. et al., 2009).

Гетеротопия поджелудочной железы. На долю гетеротопии поджелудочной железы приходится менее 1% всех полипов желудка. Как правило, она представляет собой одиночное округлое подслизистое образование диа-

метром около 10 мм, локализующееся в препилорическом отделе. В центре часто имеется углубление, обозначающее устье панкреатического протока. Окружающая слизистая оболочка не изменена. Гистологически выявляется нормальная ткань поджелудочной железы с ацинарными клетками и протоками. Из-за подслизистого расположения гетеротопии адекватный забор биопсийного материала может быть затруднен. Помощь в диагностике оказывает эндоскопическая ультрасонография, которая может быть дополнена тонкоигольной аспирацией (Carmack S.W. et al., 2009).

Гетеротопия поджелудочной железы имеет доброкачественное течение и в большинстве случаев не сопровождается клиническими проявлениями. В крайне редких случаях наблюдаются боль в верхней части живота, явления обструкции привратника, панкреатит и аденокарцинома гетеротопированной ткани. В этих ситуациях может потребоваться хирургическая или эндоскопическая резекция (Ormarsson O.T., 2006; Carmack S.W. et al., 2009).

При неосложненном течении лечение или эндоскопическое наблюдение не требуется.

Липома желудка выявляется относительно редко. На ее долю приходится около 1–2% всех доброкачественных опухолей этого органа. Типичным местом локализации является антральный отдел. В большинстве случаев образование располагается в подслизистом слое.

Эндоскопически липома желудка выглядит как гладкое подслизистое образование, выступающее в просвет органа. Слизистая оболочка над опухолью обычно не изменена, но может наблюдаться изъязвление и углубление в центре. При гистологическом исследовании под слизистой оболочкой обнаруживаются скопления дифференцированных адипоцитов без признаков атипии.

В большинстве случаев липома не имеет клинических проявлений, однако могут наблюдаться боли в эпигастрии, диспепсия, кровотечение, анемия и обструкция привратника (Alberti D., 1999).

11.5.7. Алгоритм ведения пациентов с полипами желудка

Общий алгоритм ведения пациентов с полипами желудка представлен на рис. 11.11. Большинство полипов желудка не имеют симптомов и выявляются случайно при проведении ЭГДС. В такой ситуации для определения дальнейшей тактики критически важным является получение эндоскопистом максимального объема диагностической информации. Это позволит избежать обременительного для пациента повторного эндоскопического исследования.

В протоколе ЭГДС необходимо подробно описать локализацию, количество, форму, поверхность и размеры полипов, а также состояние окружающей СОЖ. При наличии технических возможностей к протоколу должны быть приложены эндофотографии. Данные полноценного эндоскопического заключения часто позволяют сделать предположение о типе полипов еще до получения результатов морфологического исследования.

При обнаружении полипов желудка обязательно выполнение биопсии с последующим гистологическим исследованием образцов. При размере полипа менее 1 см достаточно получения двух биоптатов, тогда как более крупные

полипы требуют забора 3–4 образцов. При подозрении на гиперпластические или аденоматозные полипы необходимо получить биоптаты окружающей слизистой оболочки по стандартной схеме (2 биоптата из антрального отдела, 1 из угла желудка, 2 из тела). При подозрении на фундальные железистые полипы биопсия неповрежденной слизистой оболочки обычно не требуется (Goddard A.F. et al., 2010; Shaib Y.H., 2013).

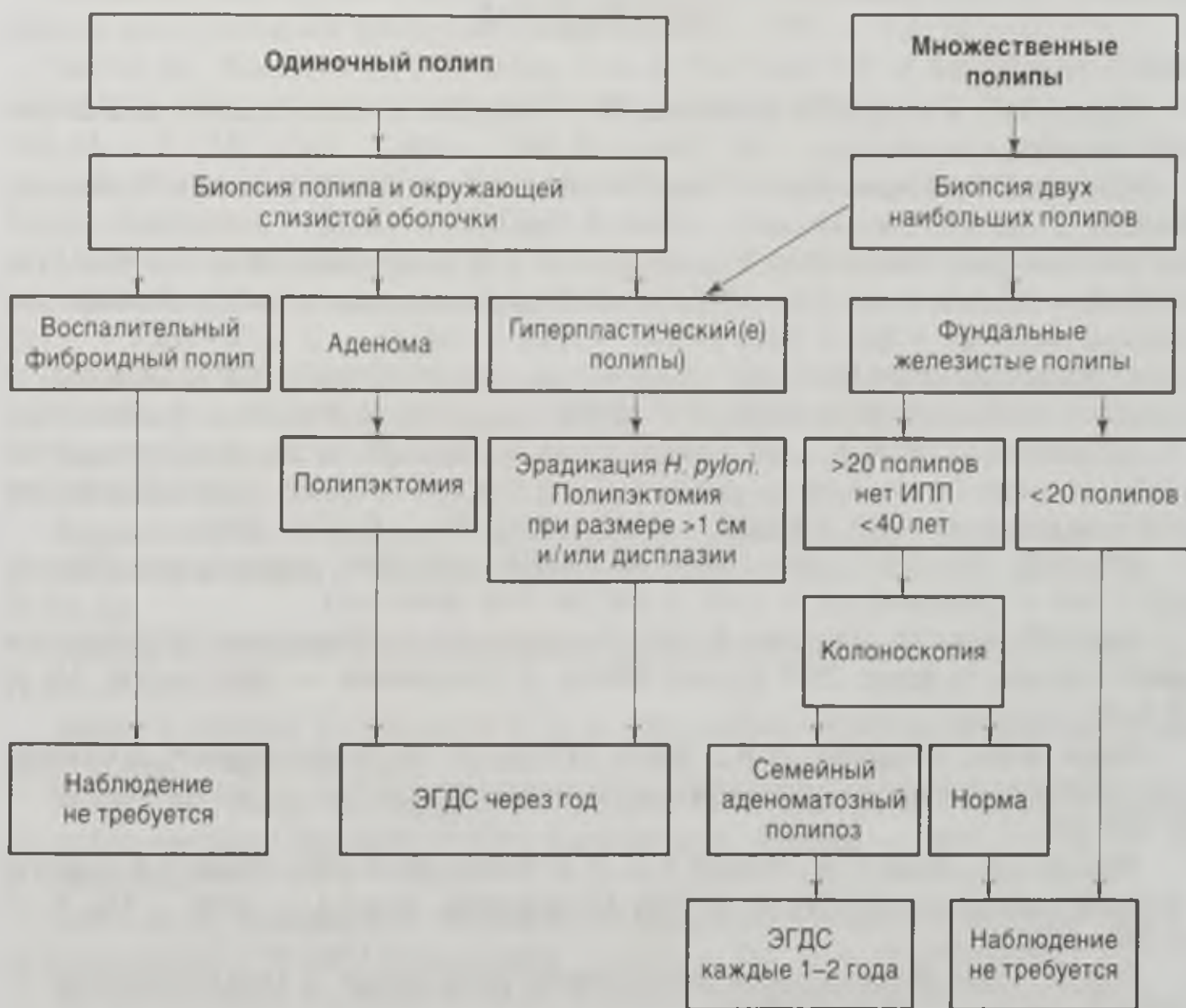


Рис. 11.11. Алгоритм ведения пациентов с полипами желудка

Крупные полипы размером более 1 см, полипы с очагами дисплазии, а также полипы, имеющие клиническую симптоматику, требуют проведения полипэктомии или эндоскопической резекции слизистой оболочки. Выполнение этих манипуляций должно осуществляться в хорошо оснащенных клинических центрах, так как требует медикаментозной подготовки и несет значительный риск развития серьезных осложнений (кровотечение и перфорация). Перед проведением эндоскопического лечения необходима оценка общего состояния пациента, сопутствующих заболеваний и риска развития кровотечения (Goddard A.F. et al., 2010; Shaib Y.H., 2013).

После удаления аденоматозного или гиперпластического полипа повторная ЭГДС должна быть проведена через год. Наличие в ткани полипа дисплазии высокой степени диктует необходимость более коротких интервалов, которые

в первые 2–3 года могут составлять 6 мес. Пациенты с простыми фундальными железистыми полипами и воспалительными фиброзными полипами не нуждаются в дальнейшем наблюдении. При полипозных синдромах мониторинг должен осуществляться в соответствии с существующими клиническими рекомендациями (Goddard A.F. et al., 2010; Shaib Y.H., 2013).

ЛИТЕРАТУРА

Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. — М.: Триада-Х, 1998. — 496 с.

Abraham S.C. Review. Fundic Gland Polyps: Common and Occasionally Problematic Lesions // *Gastroenterol. Hepatol.* — 2010. — Vol. 6. — P. 48–51.

Abraham S.C., Montgomery E.A., Singh V.K. et al. Gastric adenomas: intestinal-type and gastric-type adenomas differ in the risk of adenocarcinoma and presence of background mucosal pathology // *Am. J. Surg. Pathol.* — 2002. — Vol. 26. — P. 1276–1285.

Abraham S.C., Park S.J., Lee J.-H. et al. Genetic alterations in gastric adenomas of intestinal and foveolar phenotypes // *Mod. Pathol.* — 2003. — Vol. 16. — P. 786–795.

Abraham S.C., Park S.J., Mugartegui L. et al. Sporadic fundic gland polyps with epithelial dysplasia: evidence for preferential targeting for mutations in the adenomatous polyposis coli gene // *Am. J. Pathol.* — 2002. — Vol. 161. — P. 1735–1742.

Alberti D., Grazioli L., Orizio P. et al. Asymptomatic giant gastric lipoma: What to do? // *Am. J. Gastroenterol.* — 1999. — Vol. 94. — P. 3634–3641.

Asaka M., Kato M., Takahashi S. et al. Guidelines for the Management of *Helicobacter pylori* Infection in Japan: 2009 Revised Edition // *Helicobacter.* — 2010. — Vol. 15. — P. 1–20.

Beggs A.D., Latchford A.R., Vasen H.F.A. et al. Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management // *Gut.* — 2010. — Vol. 59. — P. 975–986.

Bianchi L.K., Burke C.A., Bennett A.E. et al. Fundic gland polyp dysplasia is common in familial adenomatous polyposis // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2008. — Vol. 6. — P. 180–185.

Burt R. Clinical management; gastric fundal gland polyps // *Gastroenterology.* — 2003. — Vol. 125. — P. 1462–1469.

Carmack S.W., Genta R.M., Graham D.Y., Lauwers G.Y. Management of gastric polyps: a pathologybased guide for gastroenterologists // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* — 2009. — Vol. 6. — P. 331–341.

Cats A., Schenk B.E., Bloemena E. et al. Parietal cell protrusions and fundic gland cysts during omeprazole maintenance treatment // *Hum. Pathol.* — 2000. — Vol. 31. — P. 684–690.

Choudhry U., Boyce H.W., Coppola Jr.D. Proton pump inhibitor associated gastric polyps: a retrospective analysis of their frequency, and endoscopic, histologic, and ultrastructural characteristics // *Am. J. Clin. Pathol.* — 1998. — Vol. 110. — P. 615–621.

El Hajj II., Hawchar M., Soweid A. et al. Giant sporadic fundic gland polyp: endoscopic and endosonographic features and management // *World J. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 14. — P. 6593–6595.

Goddard A.F., Badreldin R., Pritchard D.M. et al. The management of gastric polyps // *Gut.* — 2010. — Vol. 59. — P. 1270–1276.

Hirota W.K., Zuckerman M.J., Adler D.G. et al. ASGE guideline: the role of endoscopy in the surveillance of premalignant conditions of the upper GI tract // *Gastrointest. Endosc.* — 2006. — Vol. 63. — P. 570–580.

Hiroyoshi O., Riddell R. Gastric Adenoma: Reclassification Based on Phenotypes and Its Clinical and Diagnostic Significance // *Pathol. Case Rev.* — 2008. — Vol. 13. — P. 189–198.

Hizawa K., Iida M., Yao T. et al. Juvenile polyposis of the stomach: clinicopathological features and its malignant potential // *J. Clin. Pathol.* — 1997. — Vol. 50. — P. 771.

Jalving M., Koornstra J.J., Wesseling J. et al. Increased risk of fundic gland polyps during long-term proton pump inhibitor therapy // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2006. — Vol. 24. — P. 1341–1348.

Lam-Himlin D., Arnold C.A., De Petris G. Gastric polyps and polyposis syndromes // *Diagn. Histopathol.* — 2013. — Vol. 20. — P. 1–11.

Liu W.Z., Xie Y., Cheng H. et al. Fourth Chinese National Consensus Report on the management of *Helicobacter pylori* infection // *Dig. Dis.* — 2013. — Vol. 14. — P. 211–221.

Ormarsson O.T., Gudmundsdottir I., Marvik R. Diagnosis and treatment of gastric heterotopic pancreas // *World J. Surg.* — 2006. — Vol. 30. — P. 1682–1690.

Park Y.D., Lauwers G.Y. Gastric polyps: classification and management // *Arch. Pathol. Lab. Med.* — 2008. — Vol. 132. — P. 633–664.

Raghunath A.S., O'Morain C., McLoughlin R.C. Review article: the longterm use of proton-pump inhibitors // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2005. — Vol. 22 (Suppl. 1). — P. 55–63.

Samoha S., Arber N. Cronkhite-Canada syndrome // *Digestion.* — 2005. — Vol. 71, N 4. — P. 199–200.

Sekine S., Shibata T., Yamauchi Y. et al. Beta-catenin mutations in sporadic fundic gland polyps // *Virchows Arch.* — 2002. — Vol. 440. — P. 381–386.

Shaib Y.H., Rugge M., Graham D.Y., Genta R.M. Management of gastric polyps: an endoscopy-based approach // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2013. — Vol. 11. — P. 1374–1384.

Smith M.G., Georgina L.H., Tahara E., El-Omar E.M. Cellular and molecular aspects of gastric cancer // *World J Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 12. — P. 2979–2990.

Spiegel A., Stein P., Patel M. et al. A Report of Gastric Fundic Gland Polyps // *Gastroenterol. Hepatol.* — 2010. — Vol. 6. — P. 45–48.

Uppal S., Mistry D., Coatesworth A.P. Cowden disease: a review // *Int. J. Clin. Pract.* — 2007. — Vol. 61. — P. 645–652.

Vasen H.F.A., Moslein G., Alonso A. et al. Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP) // *Gut.* — 2008. — Vol. 57. — P. 704–713.

Vieth M., Kushima R., Borchard F., Stolte M. Pyloric gland adenoma: a clinicopathological analysis of 90 cases // *Virchows Arch.* — 2003. — Vol. 442. — P. 317–321.

Watanabe H., Jass J.R., Sobin L.H. Histological typing of oesophageal and gastric tumors // *Histological Typing of Oesophageal and Gastric Tumors* / Eds H. Watanabe., J.R. Jass, L.H. Sobin. — Berlin: Springer-Verlag, 1990. — P. 34–38.

Yamada S., Ichikawa H. Endoscopic characteristics of epithelial gastric polyps // *J. Gastroenterol.* — 1966. — Vol. 6. — P. 132–654.

Yi S.Y. Dyslipidemia and *H. pylori* in gastric xanthomatosis // *World J. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 13. — P. 4598–4601.

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

- Аденомы 956
Актиномикоз желудка 560
Алгоритм ведения пациентов с полипами 966
Анализ крови
 биохимический 239
 клинический 237
Анатомия общая 21
Аномалии развития сосудов желудка 353
Антациды 851
Антибиотикорезистентность *Helicobacter pylori* 638
Атрезии 340
Барьер внеклеточный 211
Болезнь
 Менетрие 756
 язвенная 218, 767
 диагноз 840
 дифференциальный 842, 845
 картина клиническая 823
 классификация 779
 классификация рабочая 780
 методы исследования
 дополнительные 832, 838
 патогенез
 нарушения моторно-эвакуаторные 805
 фактор наследственно-конституционный 807
 факторы прочие 808
 патоморфология 816
 показания к лечению
 хирургическому 874
 при форме заболевания хеликобактер-ассоциированной 790
 справка историческая 772
 этиология и патогенез 785
 Гамартомы 962
 Гастрин 121
 Гастрит 502
 аллергический 524
 аутоиммунный 564
 гранулематозный 580
 ассоциированный с болезнью Крона 581
 с саркоидозом 587
 причины прочие 590
 коллагенозный 592
 лимфоцитарный 574
 лучевой острый 526
 определение и классификация 506
 острый 507, 509
 вызванный инфекцией *Helicobacter pylori* 515
 форма инфекционная
 исключая инфекцию *Helicobacter pylori* 515
 формы основные 511
 отдела желудка кардиального 594
 полипозный кистозный 593
 флегмонозный 515
 химический
 ассоциированный с рефлюксом дуоденогастральным 569
 хронический 507, 527
 Helicobacter pylori 536
 ассоциированный с *Helicobacter heilmanni* 556
 ассоциированный с *Helicobacter pylori* 549
 патогенез 533
 состояние предраковое 537
 этиологии
 вирусной и смешанной (*Helicobacter pylori*) 561
 сифилитической 557
 туберкулезной 559
 этиология и распространенность 531
Гастропарез
 алгоритм мероприятий
 диагностических и лечебных 423
 ассоциированный с заболеваниями кишечника 384
 ассоциированный с заболеваниями ткани соединительной,

- патологией эндокринной и метаболической 399
ассоциированный с заболеваниями тракта желудочно-кишечного 379
диабетический 371
идиопатический 400
ишемический 383
как результат вмешательств хирургических 376
лекарственный 404
лечение 405
происхождения центрального 396
Гастропатии 670
Гастропатия
ассоциированная с явлением гипертензии портальной 702
препараты противовоспалительные нестероидные 671
картина клиническая 680
профилактика и лечение 682
Гистамин 120
Демпинг-синдром 425
Диагностика
инфекции *Helicobacter pylori* 259
лабораторная и инструментальная 237
лабораторная копрологическая 254
радиоизотопная 295
рентгенологическая 269
ультразвуковая 289
эндоскопическая 279
Диарея
гипер- и гипокинетическая 231
гиперсмолярная 231
гиперэкссудативная 231
Дивертикулы желудка 346
Диспепсия 454
вторичная 463
функциональная 457
Домперидон 410
Железы 52
Заболевания
ассоциированные с инфекцией *Helicobacter pylori* 621
Защита преэпителиальная 211
Изжога 227
Ингибиторы помпы протонной 858
Инфекция *Helicobacter pylori* 616
колонизация, факторы вирулентности и иммунопатогенез 618
Исследование
зоны гастродуоденальной 307
макроскопическое 242
микрофлоры 255
мультицентровое 267
области
эзофагогастродуоденальной 240
секреции желудочной 240
функции
моторно-эвакуаторной 297
функций желудка моторно-эвакуаторной и миоэлектрической 367
функции кислотообразующей 243
химическое 243
Исследование ультразвуковое эндоскопическое 839
Итоприд 411
Кислота хлористоводородная 99
Клетки
А 65
А-подобные 65
D 64
D1 65
ЕС 62
ECL 62
G 61
P 65
S 65
главные 55
париетальные 56
промежуточные 55
щечные слизистые 54
эндокринные 58
Кортикотропин-рилизинг фактор 172
Кровоснабжение 27
Кровотечение
желудочно-кишечное 715

Лечение

альтернативное

инфекции *Helicobacter pylori* 629

болезни

язвенной 849

инфекции *Helicobacter pylori* 624

факторы влияющие 630

факторы, детерминированные

бактерией 630

врачом 637

хозяином 631

хирургическое 427

Мембрана базальная 66

Метеоризм 232

Метод

баллонографический 303

катетера открытого 303

Методы исследования клинические

216

Микрогастрия 345

Мониторирование Ph сока

желудочного 839

Морфология 16

Моторика

отдела дистального 149

отдела проксимального 146

привратника 158

Нарушение обновления клеточного

535

Нормализация функции моторно-

эвакуаторной 871

Оболочка

мышечная 44

подслизистая 70

серозная 44

слизистая

пластинка

мышечная 70

собственная 67

структура общая 47

функция резорбтивная,

выделительная и барьерная

207

эпителий 49

Обследование

объективное 234

Оптимизация терапии

эрадикационной инфекции

Helicobacter pylori 646

Опухоли

желудка 902

мезенхимальные 945

эндокринные 947

Пантопразол 862

Пептид

гастрин рилизинг 117

связанный с геном кальцитонина

118

Полипы

гиперпластические 961

железистые фундальные 959

желудка 954

интрамуральные неэпителиальные

965

Препараты

антисекреторные 857

Прокинетики 407

Рабепразол 863

Развитие желудка 16

Рак желудка

патогенез 908

прогноз и лечение 917

профилактика 921

проявления клинические и

диагностика 912

факторы риска развития 904

эпидемиология и классификация

902

Регуляция кровотока 32

Роль фактора кислотного 471, 799

Секретин 125

Секреция желудочная

аспекты возрастные 109

регуляция 110

Синдром

болевого 216

гастропареза 361

диспепсии функциональной

клиника и диагностика 478

терапия 482

диспепсический 226, 454

ЗоллингераЭллисона 728

- обстипационный 232
- рвоты циклической 398
- Синдромы
 - полипозные 964
- Система
 - иммунная 67
 - сосудистая 27
 - сосудов лимфатических 31
- Сок желудочный 94
- Состояния предраковые 911
- Средства, повышающие
 - резистентность 867
- Стеноз привратника
 - гипертрофический
 - взрослых 352
 - новорожденных 349
- Стенозы желудка мембранозные 340
- Структура
 - и функция иннервации 36
 - стенки гистологическая 43
- Сукральфат 868
- Терапия
 - медикаментозная 851
 - эрадикационная
 - инфекции *Helicobacter pylori* 624
 - линии
 - второй 628
 - первой 625
- Тератома желудка 345
- Типы метаплазии кишечной 542
- Томография
 - компьютерная 275
 - магнитно-резонансная 275
- Топография 21
- Тракт желудочно-кишечный
 - функция
 - эндокринная 196
- Удвоение желудка 343
- Физиология 84
- Функция
 - моторно-эвакуаторная
 - нарушения 359
 - регуляция 168
 - характеристика общая 141
 - пищеварительная 84
 - секреторная 91
 - эвакуаторная 161
 - эвакуаторная ускоренная 423
- Холецистокинин 125
- Цизаприд 412
- Эвакуация
 - желудочная ускоренная
 - причины другие 427
 - жидкости 161
 - пищи консистентной 165
- Эктазия желудочная антральная 709
- Эктопия ткани
 - оболочки слизистой 349
- Электрогастроэнтеромиография
 - компьютерная
 - периферическая 301
- Эпителий
 - регенерация 70
 - репаративная 73
 - физиологическая 71
- Эпителиоциты поверхностные 51
- Эритромицин 412
- Эрозии
 - острые 822
 - хронические 822
- М**
- MALT-лимфома 935

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы искренне выражают глубокую благодарность всем настоящим и бывшим сотрудникам кафедры, клинических баз, коллегам и друзьям, без которых данный труд был бы невозможен.

Отдельную благодарность за помощь в подготовке и адаптации материала, за всестороннюю поддержку на этом творческом пути мы выражаем Юрию Александровичу Кучерявому, Диане Тодоровне Дичевой, Николаю Николаевичу Голубеву, Виктору Борисовичу Гречушникову, Елене Юрьевне Стручковой, Юлии Сергеевне Субботиной, Марине Игоревне Поляковой.

Авторы также выражают благодарность всем специалистам издательства «ГЭОТАР-Медиа», задействованным в подготовке данного издания к печати.

ПРИГЛАШЕНИЕ К СОТРУДНИЧЕСТВУ

Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа» приглашает к сотрудничеству авторов и редакторов медицинской литературы.

ИЗДАТЕЛЬСТВО СПЕЦИАЛИЗИРУЕТСЯ НА ВЫПУСКЕ
учебной литературы для вузов и колледжей, атласов,
руководств для врачей, переводных изданий

По вопросам издания рукописей обращайтесь в отдел по работе с авторами.
Тел. 8 (495) 921-39-07.

Научно-практическое издание

Маев Игорь Вениаминович
Самсонов Алексей Андреевич
Андреев Дмитрий Николаевич

БОЛЕЗНИ ЖЕЛУДКА

Главный редактор издательства *С.Ю. Кочетков*
Зав. редакцией *А.В. Андреева*
Менеджер проекта *Е.А. Федорова*
Выпускающий редактор *Е.В. Погосян*
Корректоры *Т.М. Багдаева, Е.В. Маурина*
Компьютерная верстка *П.А. Чикин*
Технолог *Ю.В. Дмитриева*