

Статья поступила в редакцию 17.03.2020 г.

Иванов Л.Н., Колотилова М.Л.

Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова,
г. Чебоксары, Россия

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова,
г. Москва, Россия

НЕЙРОГЕННО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ И МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ

Цель исследования – разработать усовершенствованную авторскую теорию этиологии и патогенеза язвенной болезни.

Материал и методы: Для разработки авторского взгляда на этиологию и патогенез язвенной болезни обработано около 40 различных публикаций и проанализированы результаты собственных исследований.

Результаты. Следовательно, нейрогенно-генетическая теория этиологии и патогенеза ЯБ желудка и 12-перстной кишки весьма оптимально объясняет причинно-следственные связи у больного ЯБ, допуская варианты превалирования в том или в другом случае фактора невроза или местных генетических факторов. Однако, очевидно другое, что лишь сочетание нейрогенного фактора с генетически измененной реактивностью гастроудоденальной системы (наличием органа-мишени) становится причиной хронизации язвы. Разработанная нами теория язвенной болезни как болезни, относящейся к психосоматической патологии, позволяет предложить эффективную терапию, включая и препараты с психокорректирующим действием.

Ключевые слова: язва желудка; язва двенадцатиперстной кишки; нейрогенно-генетические факторы; невроз; *Helicobacter pylori*

Ivanov L.N., Kolotilova M.L.

Chuvash State University named after I.N. Ulyanov, Cheboksary, Russia,
Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

NEUROGENE-GENETIC FACTORS AND MECHANISMS DEVELOPMENT OF ULCER DISEASE

Purpose of the study – to develop an improved author's theory of the etiology of the pathogenesis of peptic ulcer.

Materials and methods. In order to develop the author's views on the etiology and pathogenesis of peptic ulcer treated with about 40 different publications and analyzed the results of their own research.

Results. Therefore, genetic theory of neurogenic etiology and pathogenesis of gastric ulcer and duodenal ulcer 12 highly optimized explain causal relationships ulcer patient, allowing variations in the prevalence or otherwise of neurosis factor or local genetic factors. However, obviously other things that only a combination of neurogenic factor genetically altered reactivity of the gastroduodenal system (the presence of the target organ) causes chronic ulcers. Developed-tannaya our theory of peptic ulcer disease, a disease related to psychosomatic pathology allows to develop effective therapies including drugs with psihokorregiruyuschim action.

Key words: gastric ulcer; duodenal ulcer; neurogenic; genetic factors; neurosis; *Helicobacter pylori*

Целью работы является усовершенствование ранее разработанной авторской теории этиологии и патогенеза язвенной болезни. Язвенная болезнь является одной из важнейших проблем современной теоретической и клинической медицины в связи с высокой заболеваемостью и осложнениями, инвалидизацией организма, а также неоднозначностью этиологических и патогенетических механизмов развития.

Первая авторская теория этиологии и патогенеза язвенной болезни была опубликована нами в 2005 году [1].

Распространенность болезней органов пищеварения находится на 3-м месте после болезней органов дыхания и кровообращения, при этом выявляется тенденция к их росту, а 60 % страдающих этими заболеваниями относятся к лицам трудоспособного возраста [2].

В связи с высокой заболеваемостью и смертностью от язвенной болезни, проблема язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки является не только медицинской, но и важной медико-социальной проблемой [3, 4].

Колосов А.С. и Мильчаков Д.Е. [5] установили, что стоимость одного курса лечения неосложненной язвенной болезни составляет около 1000 рублей. Общая стоимость диагностики и лечения язвенной болезни составляет 8447 рублей.

В литературе существует ряд теорий этиологии и патогенеза язвенной болезни: теория Ашоффа (теория механического повреждения слизистой оболочки); воспалительная теория; пептическая теория Бернарда; теория стойкой ишемии слизистой оболочки; нервно-трофическая теория; висцеро-висцеральная теория; кортико-висцеральная теория Быкова и Курцина; эндокринная теория;

Корреспонденцию адресовать:

ИВАНОВ Леонид Николаевич
E-mail: pathfiz46@mail.ru

Информация для цитирования:

Иванов Л.Н., Колотилова М.Л. Нейрогенно-генетические факторы и механизмы развития язвенной болезни // Медицина в Кузбассе. 2020. №1. С. 19-28.

DOI: 10.24411/2687-0053-2020-10004

клапанная теория Витебского; бактериальная теория и т.д.

Как известно, язвенная болезнь желудка (ЯБЖ) и двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК) – это хроническое полиэтиологическое рецидивирующее заболевание, в механизме которого лежат сложные изменения нервных, гипоталамо-гипофизарных, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковых и местных гастродуоденальных процессов, приводящих к изменению трофических процессов в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки. В свою очередь, возникающий язвенный дефект представляет собой источник раздражения интерорецепторов, поддерживающий нарушение нейро-гормональной регуляции. Таким образом, возникающий «порочный круг» обуславливает хроническое течение язвенной болезни [6-8].

Одно из представлений об альтерации слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки в патофизиологии сложилось на основе учения о роли нервной системы в регуляции метаболических и трофических процессов, обеспечивающих структурную целостность и физиологическое (функциональное) состояние клетки, ткани и органа [8, 9]. В формировании такого взгляда основную роль сыграли концепция И.П. Павлова «о трофической функции нервной системы», учение Л.А. Орбели «об адаптационно-трофической роли симпатической нервной системы» [10] и учение П.К. Анохина «о функциональных системах» [11].

Роль гипоталамуса, системы гипоталамус-гипофиз-надпочечники в патогенезе язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки исследовалась рядом ученых [12, 14, 15].

Следовательно, многие ученые считают, что система гипоталамус-гипофиз-надпочечники играет существенную роль в развитии нарушений регуляции и возникновении дистрофических поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, однако, как нам кажется, многие механизмы такого влияния остаются до конца не изученными.

В патогенезе ЯБ всегда имеет место вегетативная дистония с повышением тонуса парасимпатического отдела нервной системы [7]. В механизмах развития язвенной болезни имеет место не только повышение тонуса парасимпатического нерва, но и снижение тонуса симпатических нервов, что может вызывать гиперплазию желудочных желез с гиперсекрецией и одновременным нарушением трофики повышено функционирующей слизистой оболочки желудка [14, 15]. Попытка с достоверностью судить о характере изменений вегетативного тонуса у больных ЯБ с использованием вегетативных индексов, электрокоагулограммы, данных желудочной секреции, электрогастрограммы (ЭГГ) дала противоречивые

результаты [16, 17]. По данным индекса Кердо, у больных ЯБДПК чаще выявлялась ваготония, а по данным индекса минутного объема кровотока – симпатикотония. У больных ЯБЖ оба эти теста чаще выявляли ваготонию. В то же время данные ЭГГ и электрокоагулографии указывали на значительное симпатическое влияние.

Как известно, в начале эмоциональный статус реализуется, главным образом, через нервные стимулы, поступающие в гипоталамус от коры головного мозга, ретикулярной формации и лимбической системы. Считается, что первым медиатором, запускающим такую реакцию, является ацетилхолин, а дальнейшая реализация стрессорной реакции происходит нейрогенными и гормональными путями [14]. Симпатическая и парасимпатическая подзоны ретикулярной формации размещены на разных уровнях ЦНС [16, 17]. Через каждую из них замыкается своя группа адаптационных колец, ориентированная на свою группу эффекторных аппаратов. Для каждого вида рецепторов свойственно свое адаптационное рефлекторное кольцо. Ретикулярные нейроны, способные к аутохтонной активности, являются источниками постоянного фонового сигнала в обоих каналах вегетативной нервной системы. Каждая подзона ретикулярной формации и их микрозоны со своим спектром стимулирующих афферентных сигналов ориентированы на активацию своей группы эффекторных колец. Исходя из этого, целесообразно оценивать не общий вегетативный тонус, а составляющие его компоненты на различных органах и системах [17].

В повышении активности кислотно-пептического фактора, кроме блуждающих нервов, принимают участие гормоны желез внутренней секреции (АКТГ, кортизол, тироксин, инсулин и др.) и гастроинтестинальные гормоны (гистамин, гастрин, бомбезин), а также «субстанция Р» – физиологический активатор гастрина [14]. Агрессивное действие вышеназванных гормонов, как правило, проявляется в условиях снижения активности гормонов, ингибирующих желудочную секрецию. К таким гормонам относятся соматостатин, глюкагон, кальцитонин, половые гормоны, секретин, холецистокинин, урогастрон, серотонин, простагландины, а также эндогенные опиоиды-энкефалины и эндорфины.

С момента открытия в 1983 г. пилорических кампилобактеров (*Campylobacter pylori*), в настоящее время их именуют *Helicobacter pylori* (НР), развернулись широкомасштабные исследования в рамках инфекционной теории этиологии язвенной болезни желудка [17]. Как известно, участки желудочной метаплазии в двенадцатиперстной кишке являются клеточной мишенью для НР. По экспериментальным данным, образование очагов желудоч-

Сведения об авторах:

ИВАНОВ Леонид Николаевич, доктор мед. наук, профессор, кафедра нормальной и патологической физиологии, ФГБОУ ВО ЧГУ им. И.Н. Ульянова, г. Чебоксары, Россия. E-mail: pathfiz46@mail.ru

КОЛОТИЛОВА Марина Леонидовна, врач-гастроэнтеролог, доктор мед. наук, профессор, кафедра патологии, ФГАОУ ВО ПМГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, г. Москва, Россия.

ной метаплазии в двенадцатиперстной кишке удаётся путем долговременного орошения его слизистой оболочки соляной кислотой. Считается, что интенсификация кислотной продукции в желудке и длительная ацидификация двенадцатиперстной кишки вызывает развитие в ней очагов желудочной метаплазии, создающих условия ее заселения НР.

Несмотря на обилие разработок и теорий язвенной болезни, у половины НР-негативных больных язвенной болезнью нет никакого объяснения генеза заболевания [17]. Хеликобактериоз при ЯБ может быть диагностирован не чаще, чем у 2/3 больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, а при ЯБ желудка – у 2/5 всех больных. Таким образом, заключает автор, говорить о 100 % инфицированности больных ЯБ бактериями не приходится, инфекция НР выступает в роли местного фактора, влияющего на слизистую оболочку извне и активизирующего фактора агрессии. Авторы данной статьи склонны придерживаться этого мнения, т.е. НР рассматривается лишь как патогенетическое звено, возникающее на фоне снижения местного иммунитета и других альтерирующих факторов в гастродуоденальной системе.

Тот факт, что инвазия желудочно-кишечного тракта *Helicobacter pylori* не вызывает развития язвенного процесса, как и, например, большой процент случаев заболевания гастритом без язвы при наличии НР, является убедительным свидетельством того, что НР не является этиологическим фактором развития язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки. Об этом свидетельствует ряд исследований [3, 18]. В настоящее время экспериментальной модели язвенной болезни с введением *H. pylori* нет [1].

По данным А.А. Сошиной с соавт. [4], язвенная болезнь желудка (ЯБЖ) ассоциирована с *H. pylori* у 22,7 % больных, а ЯБДПК – у 80,9 % больных. Жернакова Н.И. [19], исследуя клинику, патогенез и терапию больных пожилого возраста с язвенной болезнью, установила, что из 178 больных 147 страдали язвенной болезнью желудка, ассоциированной с *H. pylori*, а у 31 пациента инфекция не выявлена. При этом, отмечает автор, инфекция отягощает течение язвенной болезни. Ведущими показателями, гарантирующими благоприятное течение болезни, являются ликвидация *H. pylori* и нормализация нейроэндокринного статуса.

По нашим данным [20], у больных ЯБ в стадии обострения концентрация кортизола выше, чем в контрольной группе ($P < 0,05$).

По некоторым литературным данным [18], ассоцированность ЯБ с *H. pylori* составляет 70-80 % дуоденальных и 50-60 % желудочных язв. Мы счи-

таем, необходимо четко понимать, что ассоциация никак не означает причинность.

В настоящее время ни одна из теорий патогенеза язвенной болезни (ЯБ) не охватывает многообразия вовлеченных функций и их сдвигов, приводящих к развитию язвы в желудке и двенадцатиперстной кишке [17]. Поэтому разностороннее изучение физиологических процессов, происходящих в организме больного ЯБ в различные фазы течения болезни, на фоне различных методов его лечения, является актуальным. Терапия, продолжает автор [17], с учетом современных «Стандартов качества диагностики и лечения болезней органов пищеварения» (Пр. МЗ РФ № 125 от 17.04.98 г.), может реально повлиять только на местные факторы патогенеза ЯБ – на НР и пептический фактор.

Таким образом, приходится думать о существовании весьма многообразных механизмов развития язвенного поражения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Вероятно, ни один из названных механизмов не играет самостоятельной роли, определяющей формирование и хронизацию язвы желудка и 12-перстной кишки, и лишь их сочетание может определить нозологическую форму язвенного поражения слизистой оболочки [17, 21, 22].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для разработки и совершенствования авторского взгляда на этиологию и патогенез язвенной болезни обработано около 40 различных публикаций и анализированы результаты собственных исследований [1, 22, 23]. Творчески проанализирован ряд существующих в литературе взглядов и мнений относительно этиологии и патогенеза язвенной болезни. Оценена реальность их на фоне собственных мнений и взглядов, сложившихся в результате многолетней практической врачебной деятельности врача-гастроэнтеролога М.Л. Колотиловой.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На основании результатов собственных исследований и анализа литературных данных, мы предлагаем усовершенствованную концепцию этиологии и патогенеза ЯБЖ под названием «нейрогенно-генетическая теория» (рис. 1) [1, 22, 23, 24].

Затяжное и хроническое перенапряжение нервно-психических процессов, возникающих под влиянием эмоциональных потрясений, хронического

Information about authors:

IVANOV Leonid Nikolaevich, doctor of medical sciences, professor, department of normal and pathological physiology, Chuvash State University named after I.N. Ulyanov, Cheboksary, Russia. E-mail: pathfiz46@mail.ru

KOLOTILOVA Marina Leonidovna, gastroenterologist, doctor of medical sciences, professor, department of pathology, First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Moscow, Russia.

стресса, разного рода конфликтных ситуаций, тяжелых жизненных ситуаций, хронических болезненных синдромов и других подобных процессов вызывает нарушение функциональных взаимоотношений коры головного мозга и подкорковых центров, а также центров вегетативной нервной системы. При этом происходит «растормаживание», возможно, и инертность некоторых вегетативных центров. Возникает нарушение вегетативной регуляции органов и систем органов: сердечно-сосудистой системы, дыхания, органов пищеварительного тракта, эндокринной системы и т.д. Причем, в зависимости от генетической и онтогенетической реактивности органа, системы органов или организма в целом, в каждом конкретном случае исходы такого психогенно-нервного влияния будут совершенно различными, то есть, возникновение соматического заболевания функционального или органического характера определяется патогенной функцией вегетативной нервной системы, «вышедшей» из-под контроля высшей нервно-психической деятельности, и особенностями генетически (онтогенетически) нарушенной реактивности органа или системы органов.

Таким образом, психогенно-нервные и вегетативно-висцеральные нарушения детерминируют нозологическую форму психосоматического заболевания вследствие нарушенной генетической или онтогенетической (перенесенные заболевания) органной реактивности. Данная наша концепция о роли нейрогенного фактора подтверждается известными литературными данными о том, что при экспериментальных неврозах образование язв у обезьян и собак отмечено в 15 % случаев, а у крыс – в 76 % случаев. Однако без генетического фактора язвенная болезнь не формируется.

По современным данным, отягощенная наследственность по ЯБ встречается в среднем у 30 % больных [17]. Это, прежде всего, увеличение обкладочных клеток в слизистой желудка, гипертонус *n. vagus*, гиперпродукция гастрина, гиперпродукция пепсина, дефицит мукополисахаридов (фукозы), дефицит секреторных IgA, Д-клеточная недостаточность желудка и 12-перстной кишки, снижение чувствительности обкладочных клеток к соматостатину, многие из которых передаются по аутосомно-доминантному типу. По литературным данным, органические генетические особенности также включают гиперплазию железистого эпителия желудка, сниже-

Рисунок 1
Этиология язвенной болезни
Picture 1
Etiology of peptic ulcer



ние секреции слизи железами, аномалию желудочных сосудов, нарушение метаболизма в железистых клетках желудка.

Загрова Т.А. с соавт. [25], исследуя конституциональные различия активности протеиназ и их ингибиторов при язвенной болезни на фоне контрольной группы (здоровые лица), пришли к выводу о том, что при ЯБ 12-перстной кишки определяются конституционно опосредованные различия в активности протеиназ и их ингибиторов в плазме крови, что может влиять на клиническое проявление и течение ЯБ.

Вероятность развития язвенной болезни также зависит от наследственного фактора [17]. При наличии язвенного анамнеза у кровных родственников первой степени родства язвы 12-перстной кишки возникают примерно в 3 раза чаще, а склонность передается по мужской линии. При этом генетически детерминированными бывают повышенная плотность париетальных клеток в слизистой оболочке желудка, чрезмерная активность продукции пепсиногена 1 и дефицит ингибиторов пепсина, фукогликопротеинов, избыточное освобождение гастрина на стимуляцию.

Следовательно, по нашему мнению, в результате затяжных и хронических нервно-психических

перенапряжений (неврозов) возникают нервно-вегетативные и нейроэндокринные (через вегетативную нервную систему) нарушения регуляции деятельности органов или системы органов, преимущественно, органа с генетически или онтогенетически нарушенной реактивностью, в данном случае желудка, то есть желудок становится органом-мишенью (рис. 2). Нервно-вегетативные и нейроэндокринные нарушения в регуляции морфофункциональной деятельности желудка в виде гипертонуса *p. vagus*, нестабильность адренергического влияния, гиперпродукции АКТГ, глюкокортикоидов, инсулина, тироксина, дефицита соматостатина, глюкагона, эндогенных опиоидов (энкефалинов, эндорфинов), нарушения нервно-трофического обеспечения микроциркуляции, усугубляя и без того генетически или онтогенетически детерминированные особенности реактивности желудка в виде отклонений кислотно-пептического фактора, гиперпродукции гастрина, дефицита мукополисахаридов (фукозы), секреторных IgA, гастролина, а также D-клеточной недостаточности желудка, снижения чувствительности рецепторов обкладочных клеток к соматостатину, особенностей внутриклеточного метаболизма гастроцитов, дефицита защитных простагландинов, особенностей кровоснабжения желудка, вызывают язвенно-язвенную болезнь (рис. 2). Следует отметить и то, что расстройства динамических взаимоотношений корковых процессов и системы подкорковых вегетативных (преимущественно гипоталамических) центров также зависят от индивидуальных особенностей генетического или онтогенетического харак-

тера, и не только от интенсивности экстероцептивных, психогенных факторов.

Чернин В.В. [26, 27] считает, что включение в комплексную терапию язвенной болезни препаратов, нормализующих нейроэндокринные сдвиги, способствует ликвидации действия патогенетических факторов, существенно ускоряя сроки заживления и повышая процент рубцевания, снижая возникновение рецидивов болезни.

Маслова О.А. [28] пишет, что в 56 % случаев возникновению и обострению язвенной болезни предшествуют нервно-психические перегрузки. В связи с этим, в комплекс лечения, кроме антисекреторных и антибактериальных средств, включали нейролептик сульпирид по 200 мг/сутки в течение 14 дней с целью изучения его влияния на результаты лечения и тревожности больного. У больных язвенной болезнью желудка и язвенной болезнью 12-перстной кишки в фазе обострения применение сульпирида в вышеуказанной дозе позволяет вдвое увеличить скорость появления красного рубца на месте язвенного дефекта.

Снижению резистентности клеток в слизистой оболочке желудка (СОЖ) и 12-перстной кишки к *H. pylori* в периаульцерогенной зоне нами придается особое значение. Дело в том, что заражение *H. pylori* приводит к появлению воспалительного инфильтрата в СОЖ, а присутствие НР, как правило, сопровождается морфологическими признаками гастрита [2, 17]. Ген, кодирующий синтез особого белка (par A), активирующего нейтрофилы, выявлен у всех штаммов *H. pylori*. Следовательно, НР присуще специфическое каче-

Рисунок 2

Схема этиологии и патогенеза язвенной болезни желудка

Picture 2

Diagram of the etiology and pathogenesis of gastric ulcer



ство вызывать нейтрофильную инфильтрацию СОЖ. Аггезия НР к гастроицитам вызывает реорганизацию цитоскелета эпителиоцитов и ряд других изменений. При этом эпителиальные клетки отвечают на это продукцией цитокинов (интерлейкина-8) и некоторых других хемокинов. Как известно, эти цитокины также приводят к миграции лейкоцитов из кровеносных сосудов, развивая активную стадию воспаления. Активированные макрофаги секретируют интерлейкин-1 и фактор некроза опухоли (ФНО- α). Названные факторы повышают чувствительность рецепторов лимфоидных, эпителиальных и эндотелиальных клеток, что, в свою очередь, продолжает привлекать в СОЖ новую волну клеток, участвующих в иммунных и воспалительных реакциях. С нашей точки зрения, этот процесс может иметь в каких-то случаях положительное, т.е. противовоспалительное, значение, укрепляя местный иммунитет. Может быть именно этим обстоятельством можно объяснить результаты исследования О.Л. Беловой и И.М. Беловой [29], которые пришли к выводу о том, что НР не причастен к ulcerogenezу, т.к. репарация язвенных дефектов слизистой принципиально не может протекать в присутствии этиологического или патогенетического фактора, а успешная эрадикация НР замедляет рубцевание язв СОЖ и 12-перстной кишки у больных язвенной болезнью. О значимости местной резистентности СОЖ в генезе и патогенезе ЯБ свидетельствуют данные С.Н. Базлова и Е.Н. Егоровой [30].

По мнению М.А. Бутова, общие и локальные нарушения вегетативного тонуса в сочетании с гиперкоагуляцией и местными нарушениями кровотока создают условия для кровоизлияний и некрозов в слизистой оболочке гастродуоденальной зоны, снижая эффективность местных факторов защиты и резистентности [17]. Мы считаем, при состояниях хронического невроза весьма существенны изменения вегетативного тонуса, как общего, так и локального характера.

Маев И.В. с соавт. [31] исследовали распространенность вегетативных, тревожных и депрессивных нарушений у больных с язвенной болезнью и эффективность препарата тофизопама при лечении больных. Авторы обнаружили конституциональную вегетативную дисфункцию у 41 % больных. Тест Кельнера выявил депрессивное нарушение у 38 % больных. Тревожные нарушения выявлены у 82 % больных.

Как видно из рисунка 2, в патогенезе ЯБ, в повышении переваривающей способности желудочного сока существенную роль играет кальциевый стресс.

По мнению Г.Н. Крыжановского [13], к клеточным процессам, возникающим при патологическом стрессе, относятся: усиленный вход Ca^{2+} в клетку из внеклеточного пространства и его выход из клеточных депо (митохондрии и саркоплазматический ретикулум). Усиленный вход Ca^{2+} и неэффективность энергетически зависимой Ca^{2+} -АТФазы (насоса,

выкачивающего Ca^{2+} из клетки) приводит к неконтролируемой перегрузке клетки кальцием. Это состояние можно определить как кальциевый стресс клетки. Кальциевый стресс клетки имеет весьма отрицательные последствия. Дело в том, что на париетальных клетках желудка имеются отдельные рецепторы для ацетилхолина (АЦХ), гистамина и гастрина [17, 32]. Роль регулятора уровня секреции ацетилхолина выполняет п. vagus, эффект его влияния реализуется через М-мускариновые рецепторы, имеющиеся на поверхности как париетальных, так и энтерохромаффиноподобных клеток (ECL). На этих клетках имеются также поверхностные рецепторы к гастрину. Выделение гастрина происходит из G-клеток под влиянием пищевого фактора. Реализация действия как ацетилхолина, так и гастрина в обоих типах клеток (ECL и париетальных) опосредуется через увеличение уровня ионов внутриклеточного кальция (Ca^{2+}). В первом случае результатом их действия является выделение гистамина, во втором – стимуляция секреции HCl париетальными клетками желудка. Как известно, гистамин, выделяющийся ECL и действующий на H_2 -рецепторы, реализует свое влияние через систему циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) [32]. Ацетилхолин и гастрин действуют на желудочную кислую секрецию путем повышения уровня ионизированного Ca^{2+} в цитоплазме париетальных клеток [14]. Кроме того, при патологическом стрессе возникает чрезмерная активация липаз, нерегулируемое усиление процессов свободно-радикального окисления (СРО), что ведет к окислительному стрессу клетки. Происходит повышение содержания внутриклеточных свободных жирных кислот, повреждение клеточных мембран и митохондрий, энергетический дефект, нарушение деятельности энергетически зависимых насосов и другие нарушения внутриклеточного гомеостаза [13].

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

Существенное нарушение микроциркуляции в проксимальных отделах желудочно-кишечного тракта, а именно в желудке и 12-перстной кишке возникает из-за большого количества в них сосудистых альфа-адренорецепторов. Безусловно, такие нарушения микроциркуляции с локальной ишемией способствуют язвенным поражениям желудка и 12-перстной кишки. По данным Б.Р. Гельфанда с соавт. [33], локальная ишемия слизистой оболочки желудка сопровождается избыточным аномальным синтезом оксида азота, радикалов O_2 , цитокинов, снижением синтеза защитных простагландинов, гибелью эпителиальных клеток и угнетением процесса их регенерации.

Соколова Г.Н. с соавт. [34] считают, что нарушение кровообращения в СОЖ является одним из основных патологических факторов образования эрозий и язв. Основным фактором агрессии является гипоксия и связанные с ней трофические нарушения в СОЖ и СОДПК, а также изменения в сосудистой системе. Развитие гипоксически-дистрофических изменений при язвенной болезни желудка, считает автор, связано с нарушением центральной и периферической гемодинамики.

По данным М.А. Осадчук и М.М. Осадчук [35], в момент образования язвы желудка имеет место выраженный дефицит эпителиальных клеток желудка, иммунопозитивных к сосудистому эндотелиальному фактору роста (СЭФР). Считается, что продукция соляной кислоты реализуется через ген роста *Egr1*, блокирующий СЭФР, что приводит к ухудшению кровоснабжения СОЖ и формированию пептического дефекта.

Язвы 12-перстной кишки в 1,5 раза чаще возникают и склонны к более тяжелому течению у лиц с группой крови 0(I) Rh⁺, наличием в крови НЛА-антигенов (В₅, В₁₅, В₃₅) [36].

Склянская О.А. [37] условно делит патогенетические факторы ЯБ на общие и местные. К общим факторам она относит те или иные нарушения нервной и гормональной регуляции деятельности гастродуоденальной системы, к местным — различные нарушения соотношения между факторами агрессии желудочного сока и факторами защиты СОЖ.

Осадчук М.А. с соавт. [38] считают, что ЯБДПК у пациентов молодого и среднего возраста возникает и рецидивирует на фоне высокой активности факторов агрессии, а у пациентов пожилого возраста регистрируются нарушения нейрогуморальной регуляции, влияющие на активность факторов агрессии при одновременном снижении эффективности защитных реакций СОЖ.

Следовательно, нейрогенно-генетическая теория этиологии и патогенеза ЯБ желудка и 12-перстной кишки весьма оптимально объясняет причинно-следственные связи у больного ЯБ, допуская варианты преваляирования в том или в другом случае фактора невроза или местных генетических факторов. Однако очевидно, что лишь сочетание нейрогенного фактора с генетически измененной реактивностью гастродуоденальной системы (наличием органа-мишени) становится причиной хронизации язвы. В подтверждение нашей концепции О.Л. Белова и И.М. Белова [39] отмечают, что, несмотря на признание роли *H. pylori* в развитии язвенной болезни у людей, по сей день нет научно обоснованного доказательства такой причинности. Тем более, отмечают авторы, *H. pylori* является лишь минорным членом микробиоты желудка. Из огромного кислотоустойчивого микробиоценоза на долю *H. pylori* приходится около 1 % численности всех видов бактерий, а в СОЖ присутствуют около 60 видов бактерий.

Еще одним убедительным подтверждением объективности нейрогенно-генетической теории этиологии ЯБ являются данные Н.А. Куделькиной и Е.П. Тарасенко, которые считают, что учет базовой психологической реактивности человека необходим для решения вопросов профилактики, индивидуального лечения и прогноза больных ЯБДПК. Очевидность роли нейрогенного фактора в генезе ЯБ подтверждается экспериментальной моделью язвы желудка внутрибрюшинной инъекцией адреналина крысам в дозе 2-3 мг/кг массы.

Следует заметить, что стандарты лечения язвенной болезни в целом основаны на решающей роли хеликобактерий в этиологии и патогенезе язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки. С точки зрения роли психонейрогенных и генетических факторов в этиологии язвенной болезни следовало бы включать в стандарт лечения препараты с психокорректирующим действием, такие как нейрорептигики, анксиолитики и лекарства с общим седативным действием, как часть этиотропной терапии. Такой подход должен существенно повышать эффективность комплексной терапии, ускоряя сроки заживления и рубцевания язв, снижая рецидивы болезни, и повышать результативность первичной и вторичной профилактики язвенной болезни.

Что касается генетической терапии, как части этиотропной, то это вопрос будущего гастроэнтерологии и генной терапии. Однако мы считаем, что без успешной генетической терапии невозможно добиться полного исключения хронизации ЯБ и ее рецидивов.

ВЫВОДЫ

1. Бактериальная теория этиологии и патогенеза язвенной болезни не раскрывает всю сущность ее генеза и не имеет экспериментальных доказательств.

2. Согласно бактериальной теории этиологии язвенной болезни, антибактериальная терапия больных является этиотропной терапией, однако, согласно нейрогенно-генетической теории, она представляет собой патогенетическую терапию.

3. Нейрогенно-генетическая теория язвенной болезни, как психосоматической патологии, предполагает в качестве этиотропной терапии лечение больных психокорректирующими препаратами с учетом генетических особенностей организма.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Ivanov LN, Kolotilova ML. Neurogenic and genetic causes and mechanisms of development of peptic ulcer. *Experimental & clinical gastroenterology*. 2005; 4: 13-18. Russian (Иванов Л.Н., Колотилова М.Л. Неврогенные и генетические причины и механизмы развития язвенной болезни //Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2005. № 4. С. 13-18.)
2. Ivashkin VT, Rapoport SI. The decision of the board of the Ministry of Health is the way to solve the urgent problems of gastroenterology. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. Application*. 2004; 14(5S23): 30. Russian (Ивашкин В.Т., Рапопорт С.И. Решение коллегии МЗ – путь к решению актуальных задач гастроэнтерологии //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Приложение. 2004. Т. 14, № 5 S23. С. 30.)
3. Kirilenko TB, Kirilenko MG. Temporary disability of patients with peptic ulcer. *Zdravoohranenie RSFSR*. 1989; 1: 23-26. Russian (Кириленко Т.Б., Кириленко М.Г. Временная нетрудоспособность больных язвенной болезнью //Здравоохранение РСФСР. 1989. № 1. С. 23-26.)
4. Soshina AA, Sergeeva VV, Zinyaeva TV. Clinical features and prognosis in patients examined in medical and social expertise bureaus due to peptic ulcer disease. *Kazan medical journal*. 2013; 94(1): 124-127. Russian (Сошина А.А., Сергеева В.В., Зиняева Т.В. Особенности клинической картины и прогноз у пациентов, освидетельствованных в бюро медико-социальной экспертизы в связи с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки //Казанский медицинский журнал. 2013. Т. 94, № 1. С. 124-127.)
5. Kolosov AS, Milchakov DE. Economic feasibility of nutrition in the format of the prevention of ulcer on the example Kirov. *International Research Journal*. 2016; 5-5(47): 150-152. Russian (Колосов А.С., Мильчаков Д.Е. Экономическая целесообразность правильного питания в формате профилактики язвенной болезни на примере города Кирова //Международный научно-исследовательский журнал. 2016. № 5-5(47). С. 150-152.)
6. Boger MM. Peptic ulcer. Novosibirsk, 1986. 256 p. Russian (Богер М.М. Язвенная болезнь. Новосибирск, 1986. 256 с.)
7. Vasilenko VH, Grebenev AL, Sheptulin AA. Peptic ulcer. M.: Medicine, 1987. 288 p. Russian (Василенко В.Х., Гребенев А.Л., Шептулин А.А. Язвенная болезнь. М.: Медицина, 1987. 288 с.)
8. Piper D, Hent I, Hear T. The healing rate of chronic gastric ulcer in patients admitted to hospital *Scand. J. Gastroenter*. 1980; 15(1): 113-117.
9. Golikov SN, Dolgo-Saburov VB, Elaev NR, et al. Cholinergic regulation of cell biochemical systems. M., 1985. 319 p. Russian (Голиков С.Н., Долго-Сабуров В.Б., Елаев Н.Р. и др. Холинергическая регуляция биохимических систем клетки. М., 1985. 319 с.)
10. Orbeli LA. Lectures on the physiology of the nervous system. M.-L.: 1938; 312 p. Russian (Орбели Л.А. Лекции по физиологии нервной системы. М.-Л.: 1938. 312 с.)
11. Anohin PK. Essays on the physiology of functional systems. M.: 1975. 447 p. Russian (Анохин П.К. Очерки по физиологии функциональных систем. М.: 1975. 447 с.)
12. Baranova MN, Chernosvitov EV. Clinical features of neurosis-like conditions in various neurotic diseases. Tbilisi, 1990. 235 p. Russian (Баранова М.Н., Черноsvитов Е.В. Клинические особенности невротоподобных состояний при различных невротических заболеваниях. Тбилиси, 1990. 235 с.)
13. Kryzhanovsky GN. Introduction to General Pathophysiology. M. 2000; 71. Russian (Крыжановский Г.Н. Введение в общую патофизиологию. М., 2000. 71 с.)
14. Polak DM, Blum SR, Rait NA, Batler AG. Physiology and pathophysiology of the gastrointestinal tract. M., 1989. 320 p. Russian (Полак Д.М., Блум С.Р., Райт Н.А., Батлер А.Г. Физиология и патофизиология желудочно-кишечного тракта. М., 1989. 320 с.)
15. Sonnenberg A, Muller-Lisner S. Prediction of duodenal ulcer nealing a relapse. *Gastroenterology*. 1981; 81(5): 1061-1067.
16. Loginov AS, Arbuзов VG. Secretion of cortisol and growth hormone in patients with gastric ulcer and duodenal ulcer. *Therapeutic Archive*. 1988; 2: 15-17. Russian (Логинов А.С., Арбузов В.Г. Секреция кортизола и гормона роста у больных язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки //Терапевтический архив. 1988. № 2. С. 15-17.)
17. Butov MA. On the etiology and pathogenesis of peptic ulcer. *Gastroenterology*. 2003; 5: 5-9. Russian (Бутов М.А. Об этиологии и патогенезе язвенной болезни //Гастроэнтерология. 2003. № 5. С. 5-9.)
18. Gorshkov AN, Vyakov MYu, Ivanchenko TV. The frequency of infection with *Helicobacter pylori* in erosive and ulcerative lesions of the stomach and duodenum. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. Application*. 2004; 14(5S23): 27. Russian (Горшков А.Н., Бяков М.Ю., Иванченко Т.В. Частота инфицированности *Helicobacter pylori* при эрозивно-язвенных поражениях желудка и двенадцатиперстной кишки //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Приложение. 2004. Т. 14, № 5S23. С. 27.)
19. Zhernakova NI. Clinical neuroimmunoendocrinology of peptic ulcer in the elderly. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2013; 23(2): 88-89. Russian (Жернакова Н.И. Клиническая нейроиммуноэндокринология язвенной болезни у людей пожилого возраста //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2013. Т. 23, № 2. С. 88-89.)

20. Kokurkin GV, Ivanov LN, Semenov VD et al. Reactivity of an organism under the influence of laser puncture on the healing of gastroduodenal ulcers. *Scientific and practical aspects of modern immunology and allergology: theses of the I Congress of immunologists and allergologists of Chuvashia*. Cheboksary, 1991. P. 60. Russian (Кокуркин Г.В., Иванов Л.Н., Семенов В.Д. и др. Реактивность организма при воздействии лазеропунктурой на заживление гастродуоденальных язв //Научно-практические аспекты современной иммунологии и аллергологии: тезисы I съезда иммунологов и аллергологов Чувашии. Чебоксары, 1991. С. 60.)
21. 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; 56: 772-781.
22. Ivanov LN, Kokurkin GV. A look at the etiology of gastric ulcer. *Actual issues of surgery of gastric ulcer and duodenal ulcer: Materials of the 3rd resp. conf. surgeons of the Chuvash SSR*. Cheboksary, 1992. P. 6-7. Russian (Иванов Л.Н., Кокуркин Г.В. Взгляд на этиологию язвенной болезни желудка //Актуальные вопросы хирургии язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки: Материалы 3-й респ. конф. хирургов Чувашской ССР. Чебоксары, 1992. С. 6-7.)
23. Kolotilova ML, Ivanov LN. Peptic ulcer. Cheboksary, 2006. 116 p. Russian (Колотилова М.Л., Иванов Л.Н. Язвенная болезнь. Чебоксары, 2006. 116 с.)
24. Grigoryev PA. Peptic ulcer of the stomach and duodenum. M., 1986. 222 p. Russian (Григорьев П.А. Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки. М., 1986. 222 с.)
25. Zagromova TA, Akbasheva OE, Tsygolnik MD. Constitutional differences in the activity of proteinases and their inhibitors in peptic ulcer disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. Application*. 2004; 14(5S23): 29. Russian (Загროмова Т.А., Акбашева О.Е., Цыгольник М.Д. Конституциональные различия в активности протеиназ и их ингибиторов при язвенной болезни //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2004. Т. 14, № 5S23. С. 29.)
26. Chernin VV. Peptic ulcer. Tver: RIC TGMA, 2000. 287 p. Russian (Чернин В.В. Язвенная болезнь. Тверь: РИЦ ТГМА, 2000. 287 с.)
27. Chernin VV. Violations of neuroendocrine regulation in the pathogenesis of peptic ulcer and ways of their correction. Materials of the IX Congress of the Scientific Society of Gastroenterologists of Russia. *Experimental and Clinical Gastroenterology. Application 1*. 2009. P. 111-112. Russian (Чернин В.В. Нарушения нейроэндокринной регуляции в патогенезе язвенной болезни и пути их коррекции. Материалы IX съезда научного общества гастроэнтерологов России //Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. Приложение 1. 2009. С. 111-112.)
28. Maslova OA. Clinical and statistical study of the prevalence of gastric ulcer and duodenal ulcer and its treatment tactics. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2009; (1): 89-90. Russian (Маслова О.А. Клинико-статистическое исследование распространенности язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки и тактика ее лечения. //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2009. № 1. С. 89-90.)
29. Belova OL, Belova IM. Helicobacter pylori accelerates the healing process of ulcers of the gastric and duodenal mucosa. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. Application*. 2004; 14(5S23): 65. Russian (Белова О.Л., Белова И.М. Helicobacter pylori ускоряет процесс рубцевания язвы слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Приложение. 2004. Т. 14, № 5S23. С. 65.)
30. Bazlov SN, Egorova EN. The use of bifilis in the treatment of relapse of peptic ulcer. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. Application*. 2004; 14(5S23): 20. Russian (Базлов С.Н., Егорова Е.Н. Применение бифилиза в лечении рецидива язвенной болезни //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Приложение. 2004. Т. 14, № 5S23. С. 20.)
31. Maev IV, Dicheva DT, Petrova EG. Study of the psychological status features in patients with peptic ulcer. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. Application*. 2005; 15(5S26): 31. Russian (Маев И.В., Дичева Д.Т., Петрова Е.Г. Исследование особенности психологического статуса у больных язвенной болезнью //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Приложение. 2005. Т. 15, № 5S26. С. 31.)
32. Shirmer BD, Scott-Jones R. Peptic ulcer disease. *Invest Radiol*; 1987; 22: 437-446.
33. Gelfand BR, Guryanov VA, Martinov AN et al. Prevention of stress damage to the gastrointestinal tract in patients in clinical conditions. *Consilium medicum. Gastroenterologiya. Hirurgiya*. 2005; 7(6): 464-467. Russian (Гельфанд Б.Р., Гурьянов В.А., Мартынов А.Н. и др. Профилактика стресс-повреждений желудочно-кишечного тракта у больных в клинических состояниях //Consilium medicum. Гастроэнтерология. Хирургия. 2005. Т. 7, № 6. С. 464-467.)
34. Sokolova GN, Komarov BD, Potapova VB et al. Treatment of gastric ulcer in the elderly. *Abstracts of the V Congress of the Scientific Society of Gastroenterologists of Russia*. M., 2005. P. 157-158. Russian (Соколова Г.Н., Комаров Б.Д., Потапова В.Б. и др. Лечение язвенной болезни желудка у лиц пожилого возраста //Тезисы V съезда Научного общества гастроэнтерологов России. М., 2005. С. 157-158.)
35. Osadchuk MA, Osadchuk MM. The role of epithelial cells secreting vascular endothelial growth factor, pancreatic polypeptide and glucagon in ulcerogenesis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. Application*. 2013; 23(5S42): 87. Russian (Осадчук М.А., Осадчук М.М. Роль эпителиоцитов, секретирующих сосудистый эндотелиальный фактор роста, панкреатический полипептид и глюкагон в ульцерогенезе //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Приложение. 2013. Т. 23, № 5S42. С. 87.)
36. Sipponen P. Peptic ulcer disease. *Gastrointestinal and oesophageal pathology*. Ed. R. Whitehead. 2nd Edition. London: Churchill Livingston, 1995. P. 512-523.

37. Sklyanskaya OA. Digestive system diseases: classification. Stomach disease. Gastritis. Peptic ulcer /In: Pathology (course of lectures). M.: «Medicina», 2007. P. 345-362. Russian (Склянская О.А. Болезни органов пищеварительной системы: классификация. Болезни желудка. Гастрит. Язвенная болезнь /В кн. «Патология» (Курс лекций). М.: «Медицина», 2007. С. 345-362.)
38. Osadchuk MA, Kireeva NV, Islamova EA. Duodenal ulcer of various age groups: the role of diffuse neuroendocrine system in ulcerogenesis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. Application*. 2016; 26(5S48): 25-86. Russian (Осадчук М.А., Киреева Н.В., Исламова Е.А. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки различных возрастных групп: роль диффузной нейроэндокринной системы в ульцерогенезе //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Приложение. 2016. Т. 26, № 5S48). С. 25-86.)
39. Belova OL, Belova IM. The problem of «associated» infectivity of H. pylori in the genesis of peptic ulcer. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. Application*. 2017; 27(5S50): 14. Russian (Белова О.Л., Белова И.М. Проблема «ассоциированной» инфекционности H. pylori в генезе язвенной болезни //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Приложение. 2017. 27; 5S50: 14.)

