

УДК 616.33/342-002.44

А. І. Гоженко, *д-р мед. наук, проф.*,  
А. О. Авраменко, *канд. мед. наук*

## ВИРАЗКОВА ХВОРОБА: ЕТІОЛОГІЯ І ПАТОГЕНЕЗ

*Одеський державний медичний університет*

Виразкова хвороба (ВХ) — поширене захворювання, на яке у різних країнах протягом життя страждають від 10 до 20 % дорослого населення. У дитячому віці частота виявлення ВХ зросла у 2,5 разу і становить 1 випадок захворювання на 300 дітей шкільного віку [1–4].

Незважаючи на більш ніж 150-річну історію дослідження ВХ, багато аспектів цієї патології залишаються до кінця не вивченими, і в першу чергу — етіологія захворювання. Разом з тим, потрібно визнати той факт, що у розвитку захворювання значне місце посідають ендогенні та екзогенні фактори у їх динамічній взаємодії [5].

Серед «внутрішніх» умов розвитку ВХ важливе значення надають спадково-конституційним факторам, у тому числі статевій гіпофункції, які й становлять той фон, на якому реалізується дія різних шкідливих факторів навколишнього середовища — психосоціальних, інфекційних, метеорологічних, аліментарних і т. п.

До факторів, які сприяють виникненню захворювання, зараховують генетично детерміновані фактори ризику: відсутність кишкового компонента лужної фосфатази і третьої фракції холінестерази, 0 (I) групу крові у сполученні з Rh (-), наявність патологічного пепсиногену I. Однак навіть за наявності повного комплексу несприятливих спадкових фак-

торів хвороба може не виникнути, якщо організм розвивається у сприятливому фізичному і соціальному середовищі [5–10].

Вплив навколишнього середовища на людину відбувається через шкіру, дихальну систему і шлунково-кишковий тракт. Однією з найважливіших ланок, що пов'язує організм із навколишнім середовищем, є їжа. Контакт її зі слизовою оболонкою травного тракту відбувається на площі близько 300 м<sup>2</sup>. Їжу потрібно розглядати не тільки як енергетичний і пластичний матеріал, але і як агресивне середовище, що містить мікроби, віруси, токсини, ксенобіотики та інші шкідливі для організму речовини. У процесі травлення також утворюються токсичні сполуки, які надходять в організм. Негативна дія їжі у звичайних умовах знешкоджується складною системою захисту шлунково-кишкового тракту, головними елементами якої є механохімічний захист (бікарбонатно-слизовий шар, шар епітеліальних клітин, хлористоводнева кислота і пептидази), фактори неспецифічної резистентності (клітинні елементи — макро- і мікрофаги та гуморальні фактори — комплемент, інтерферон, лізоцим та ін.) та імунна система (між-епітеліальні лімфоцити, імуніцити, лімфоїдні фолікули та ін.) [11–13].

За стародавніх часів виникнення різних уражень шлунка намагалися пояснити вживан-

ням того чи іншого продукту харчування, постійним мікротравмуванням слизової оболонки шлунка погано обробленою, дуже гострою та грубою їжею. Однак численні дослідження у різних країнах не підтвердили прямої виразкоутворювальної дії аліментарного фактора, а проведені епідеміологічні дослідження не виявили переваги щодо поширення ВХ у країнах, де повсякденно вживають їжу зі спеціями [5].

Із екзогенних факторів, які сприяють розвитку ВХ, особливе місце посідає паління тютюнових виробів. Доведено, що паління спричинює ішемію та має прямий цитотоксичний вплив на слизову оболонку шлунка. Розвиток хронічного бронхіту на фоні систематичного вживання тютюнових виробів призводить до того, що у шлункову порожнину постійно потрапляє велика кількість бронхіального слизу, особливо вночі. Підлужуючи середовище шлункової порожнини, бронхіальний слиз створює кращій фон для розвитку патогенної флори [14].

Останнім часом відбулися істотні зміни щодо розуміння етіології ВХ. Сформувався новий погляд на етіологію цього захворювання у зв'язку з відкриттям у 1983 р. австралійськими вченими Б. Маршаллом і Дж. Уорреном ролі *Helicobacter pylori* (HP) у розвитку гастриту типу В і подальшою трансформацією цього процесу у виразкову хворобу шлунка і дванадцятипалої кишки (при

виразці дванадцятипалої кишки НР-інфекцію виявляють у 100 %, а при виразці шлунка — у 70 % випадків [15; 16; 17].

Як відомо, НР являють собою зігнуті грамнегативні неспороутворювальні рухливі бактерії завдовжки 3–4 мкм і завширшки 0,5–1,5 мкм, які мають на одному кінці 4–5 тонких джгутиків довжиною 5–10 мкм. Джгутики покриті чохлами і закінчуються колбоподібними потовщеннями. У деяких штамів можуть бути джгутики без чохлів, а кількість їх може сягати 6–7. Крім вегетативних спіралеподібних форм НР, існують заокруглені форми, подібні до коків, що утворюються за несприятливих для бактерій умов [15; 18].

Бактерія НР є мікроаерофільною, оксидазо- і каталазо-позитивною. На відміну від більшості *Campylobacter*, НР не відновлюють нітрати, не гідролізують гіпурати, вони стійкі до дії налідиксової кислоти і містять багато уреаз. Уреаза розщеплює сечовину харчових продуктів і завдяки цьому НР оточує себе аміаком, забезпечуючи тим самим захист від ушкоджуючої дії НСІ. Відомий також ще один захисний механізм НР: вони виробляють велику кількість каталази і супероксиддисмутази, що запобігають фагоцитозу. Захищає НР від руйнування НСІ і розташування бактерій під шаром слизу, де рН наближається до нейтрального [5; 15; 18; 19; 20].

Ця бактерія має високу рухливість та інвазивність у слизових і парієтальних клітинах, розташовується паралельно до тяжів мукопротеїну, переважно у ділянці міжклітинних контактів епітеліоцитів і в пристінному слизу. Саме тут є необхідні для НР метаболіти (сечовина і гемін), які піддаються деструкції під впливом ферментів, що продукуються НР, через що відбувається руйнування щільних контактів між клітинами. Протеаза (муцина-

за), що виробляється гелікобактерною інфекцією, чинить руйнівну дію на глікопротеїни шлункового слизу, зумовлюючи дезінтеграцію його полімерних структур, зниження в'язкості слизу, протеолітичний розрив слизового шару й ослаблення його бар'єрної функції. Аміак, який утворюється під час ферментації, пригнічує мітохондріальне окислення, уповільнює клітинну репродукцію та має пряму цитотоксичну дію. НР сприяє створенню медіатора запалення — фактора агрегації тромбоцитів, що спричинює порушення кровопостачання, ішемію і, як наслідок цього, — ерозію слизової оболонки [5; 16; 21; 22].

Топографічно при інфікуванні гелікобактерна інфекція спочатку колонізує антральний відділ шлунка, але з часом відмічається її антрокардіальна експансія, тобто розповсюдження на фундальний відділ шлунка, що зумовлює різні за площею запалення слизової оболонки форми гастриту — від осередкового до пангастриту. Це супроводжується активним пригніченням кислотності за рахунок зростаючої маси бактерій, тому, враховуючи терміни захворювання, у пацієнтів виявляють різні рівні кислотності шлункового соку — від вираженої гіперацидності до вираженої гіпоацидності. Активний виразковий процес починається при досягненні «критичної» маси НР. Відношення рівня обсіменіння НР у слизовій оболонці шлунка до рівня кислотності у різні фази виразкової хвороби наочно демонструє симптом «ножиць»: в активній фазі процесу при високому рівні НР кислотність є більш низькою, що пов'язано з особливостями життєдіяльності НР-інфекції. У фазу ремісії (після лікування), коли рівень обсіменіння НР падає, рівень кислотності зростає. У віддалені терміни зі збільшенням бактеріальної маси кислотність знову починає знижуватися [23].

Дуже рідко НР виявляється у дванадцятипалій кишці, причому винятково на ділянках шлункової метаплазії. Тим же часом на ділянках кишкової метаплазії слизової оболонки шлунка НР ніколи не виявляється (для нормальної життєдіяльності активних S-подібних форм потрібна тільки слизова оболонка шлунка) [5; 16; 24].

Більшість сучасних авторів розглядають виникнення пептичної виразки як наслідок порушення фізіологічного співвідношення між факторами агресії та захисту слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки. Взаємозв'язок зазначених факторів прийнято відображати у схемі, яка має назву «ваги Шея», на ім'я американського гастроентеролога Г. Шея, який запропонував такий підхід. До захисних факторів належать такі: поверхневий епітелій і слизовобікарбонатний бар'єр, що його покриває; активна клітинна регенерація; достатній кровотік у слизовій оболонці; цитопротективні речовини (простагландини, фукоза, N-ацетилнерамінова кислота); антродуоденальне кислотне гальмування; імунні механізми захисту. До групи агресивних факторів належать: гіперпродукція хлористоводневої кислоти і пепсину; травматизація слизової гастроуденальної зони; порушення евакуаторно-моторної діяльності шлунка і дуоденального рефлюкс; лікарські засоби з улцерогенним ефектом; НР-інфекція, саме яка і відіграє роль пускового механізму у даному процесі [5; 16].

Сьогодні вже остаточно визначено, що гелікобактерна інфекція може впливати на секрецію хлористоводневої кислоти і гастрину. Первинно вселяючись в антральний відділ шлунка, НР подразнюють G-клітини, спричинюють підвищення рівня сироваткового гастрину, а також зменшують щільність D-клітин і знижують

концентрацію соматостатину, що в нормі гальмує вироблення гастрину і відіграє ключову роль в регуляції шлункової секреції. Сама НР не тільки призводить до підвищення продукції хлористоводневої кислоти (посилення фактора «агресії»), але й внаслідок індукції запального процесу перетворює гастродуоденальну слизову оболонку на більш чутливу до її впливу (зниження фактора «захисту»), а також сприяє виникненню шлункової метаплазії у дванадцятипалій кишці, куди вона мігрує зі шлунка. Розташовуючись на ділянках метаплазії, НР ушкоджує мембрани поверхневого епітелію, у зв'язку з чим вплив кислотного фактора підсилюється у місцях персистенції бактерій (теорія «протікаючого даху») [5; 16; 25].

Крім бактеріальної версії ВХ, існує концепція стресорного генезу виразкових уражень гастродуоденальної зони. При емоційному стресі, який найчастіше спостерігається у людини, відбувається адренергічна активація (збільшення концентрації глюкокортикоїдів і катехоламінів у крові і тканинах у 7–13 разів), яка призводить до активації метаболічних процесів у клітинах слизової оболонки, що супроводжується посиленням потреби у кисні. Цей процес відбувається на фоні неадекватного кровопостачання слизової оболонки (спазм артеріол), що спричинює зменшення надходження кисню й енергетично активних метаболітів до її клітин. Внаслідок цього виникає судинно-метаболічний дисбаланс у клітинах, розвивається киснева недостатність, поглиблюється гіпоксія, яка є сильним ушкоджуючим фактором. При цьому відбувається активація у мембранах клітин ліпаз, фосфоліпаз, СПОЛ, виникає надмірне накопичення в цитоплазмі Са, розвивається детергентний вплив фосфатидів і жирних кислот на мембрани клітин. Це спричинює інактивацію мембранозв'язаних ферментів і підвищує

проникність клітинних мембран. Ці зрушення призводять до вивільнення із клітинних депо гістаміну, серотоніну, кінінів, простагландинів, лейкотрієнів (ЛТ) та інших речовин. Згодом у тканинах починається виснаження запасів катехоламінів і зростає концентрація ацетилхоліну (порушення балансу цих речовин). Цей процес розглядається як загальний патогенетичний механізм ушкодження слизової оболонки гастродуоденальної ділянки не тільки при стресорних впливах, але й при введенні глюкокортикоїдів. Стрес і глюкокортикоїди спричинюють виснаження у тканинах шлунка вмісту норадреналіну і незбалансоване підвищення концентрації ацетилхоліну і цГМФ. Водночас спостерігається інгібування активності ацетилхолінестерази, зростає концентрація ацетилхоліну (вагальний медіатор), що детермінує посилену секрецію НСІ і пепсину. Крім того, надмірна продукція глюкокортикоїдів під час стресу сприяє інгібуванню імунних реакцій, що полегшує розвиток НР-інфекції, роль якої у генезі ВХ описана раніше [26–29].

У зв'язку з цим останніми роками велику увагу приділяють вивченню тих факторів організму, які беруть участь у регуляції процесу травлення і активно протидіють патологічним проявам стресу. Такими факторами є опіюїди пептиди. В організмі опіюїди утворюються в багатьох місцях: у ЦНС з периферичними нейронами, а також в ендокринній системі шлунка і кишкового тракту (нараховується понад 40 типів клітин нейроендокринної системи, що продукують нейропептиди, які виконують медіаторну, гормональну та модуляторну функції). Звідси виникають можливості для реалізації активності опіюїдів будь-якими шляхами: ендокринним, нейрокринним і паракринним. Опіюїдним пептидам притаманна яскраво виражена противиразкова дія, яка полягає у при-

скоренні загоєння виразки та зниженні концентрації сироваткового гастрину, а також у антистресорній дії (синтетичний аналог лейкенкефаліну — даларгін — зменшує прояви тріади Сельє, нормалізує рівень глюкокортикоїдів, а також ендокринні реакції, що порушені при стресі) [30].

Але незважаючи на це, багато залишається питань, а саме: наявність тільки у 70 % хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки шлункової метаплазії у зоні ураження; наявність виразок при низькому рівні кислотності шлункового соку; локальність виразкових уражень за наявності великої площі запалення слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки. Потрібне подальше вивчення етіології і патогенезу виразкової хвороби з метою остаточної відповіді на питання про механізм утворення виразки. Але відповідь на це питання можна отримати тільки при безпосередньому вивченні цього патологічного процесу у хворої людини, тому що ураження слизової оболонки шлунка у щурів, які, наприклад, утворюються при іммобілізації, мають 2 типи порушень: точкові крововиливи, обумовлені біохімічними змінами в організмі у піддослідних тварин на фоні стресу, та розриви слизової оболонки переважно верхньої третини тіла і кардіального відділу шлунка, зумовлені активною поведінкою щурів під час експерименту, які мають схожу картину з проявом синдрому Маллорі — Вейса у людини, що підтверджувалося гістологічними дослідженнями. Ці ураження мають гострий характер і утворюються у щурів на фоні незмінної слизової оболонки, тимчасом як у людини виразкові дефекти утворюються на фоні хронічного запалення слизової оболонки шлунка.

Хронічний гастрит у хворих на виразкову хворобу в 100 % випадків має тип В, тобто бактеріальне походження, а саме НР-гастрит; тимчасом як

у щурів гелікобактерна інфекція в 100 % випадків у звичайних умовах на слизовій оболонці шлунка відсутня [23]. Головні питання патогенезу й обґрунтування патогенетичної терапії ВХ розроблюються саме на тваринних моделях виразок, які, крім іммобілізації, утворюються ще при психоемоційному стресі, хімічним, термічним, операційним шляхом [23; 31].

На нашу думку, потрібно розвивати такий напрямок патологічної фізіології, як клінічна патофізіологія, тобто готувати фахівців, які всебічно вивчатимуть складний патологічний процес, яким є виразкова хвороба, не тільки за клінічними проявами, але й враховуючи етіологію, патогенез, стадійність і фазовість основи хвороби — хронічного гастриту типу В, а також наявність латентної форми цієї форми гастриту [5; 16].

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Крылов Н. Н., Кузин М. И. К методике оценки результатов операций на желудке // Хирургия. — 2000. — № 2. — С. 17-20.
2. Кутяков М. Г., Хребтов В. А., Аймагамбетов М. Ж. Селективная проксимальная ваготомия с иссечением язвы двенадцатиперстной кишки // Хирургия. — 2000. — № 4. — С. 9-12.
3. Закомерный А. Г. Особенности осложненной язвенной болезни у детей // Хирургия. — 1995. — № 4. — С. 54-55.
4. Lewis J. H. Peptic Ulcer Disease: Update on Management in the H. pylori era // Consultant. — 1995. — N 35. — P. 91-106.
5. Передерий В. Г. Язвенная болезнь или пептическая язва? — К., 1997. — 158 с.
6. Циммерман Я. С. Современные проблемы этиологии язвенной болезни // Клин. медицина. — 1993. — № 1. — С. 6-11.
7. Буглак Н. П., Алексейчук А. М., Назарова Л. С. Личностные особенности больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки // Врач. дело. — 1997. — № 2. — С. 79-81.
8. Мавлянов А. Р., Каримов Х. Я., Аталиев А. Е. Состояние тонуса вегетативной нервной системы у больных с осложнённой гастродуоденальной язвой // Хирургия. — 2000. — № 7. — С. 34-36.
9. Маев И. В., Самсонов А. А., Воробьёв Л. П. Секреторная, моторная функции желудка и двенадцатиперстной кишки, дуоденогастральный рефлюкс у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки // Клин. медицина. — 2000. — № 6. — С. 39-42.
10. Руднев А. М. Диагностика и лечение хронического гастродуоденита, ассоциированного с хеликобактериозом // Врач. дело. — 2000. — № 1. — С. 60-62.
11. Парфенов А. И., Екисенина Н. И., Мазо В. К. Барьерная функция желудочно-кишечного тракта // Тер. архив. — 2000. — № 2. — С. 64-66.
12. Циммерман Я. С., Михалёва Е. Н. Язвенная болезнь и иммунная система организма // Клин. медицина. — 2000. — № 7. — С. 15-21.
13. Римарчук Г. В., Усова Н. И., Щеплягина Л. А. Принципы коррекции эндогенной интоксикации при хронических гастроэнтерологических заболеваниях у детей // Рос. педиатр. журнал. — 2000. — № 1. — С. 35-38.
14. Авраменко А. О. Влияние экзогенных и эндогенных факторов на уровень кислотности и ступень обсеменения слизистой оболочки желудка Helicobacter pylori // Одес. мед. журнал. — 1998. — № 6. — С. 54-56.
15. Мороз Г. З. Helicobacter pylori — ассоциированная патология желудка и двенадцатиперстной кишки // Лікування та діагностика. — 1999-2000. — № 4-1. — С. 35-39.
16. Ивашкин В. Т., Мезро Ф., Латина Т. Н. Helicobacter pylori: революция в гастроэнтерологии. — М., 1999. — 256 с.
17. Blaser M. J. Role of vac A and cag A locus of Helicobacter pylori in Human Disease // Aliment. Pharmacol. Ther. — 1996. — N 10. — P. 73-77.
18. Батрак Н. И., Новицкий В. В., Салата А. Э. Опыт лабораторной диагностики пилорического хеликобактериоза // Воен.-мед. журнал. — 1993. — № 5. — С. 43-44.
19. Ивашкин В. Т., Положенцев С. Д., Султанов В. К. О патогенной роли Helicobacter pylori // Тер. архив. — 1993. — № 2. — С. 11-13.
20. Atherton J. C., Spiller R. C. The Urea Breath Test for Helicobacter pylori // Gut. — 1994. — Vol. 35. — P. 723-725.
21. Велигоцкий Н. Н., Трушин А. С., Тимченко К. Т. Современные аспекты оценки защитных систем желудка при рецидиве язвенной болезни // Клин. хирургия. — 1996. — № 2-3. — С. 15.
22. Пасечников В. Д., Чуков С. З. Воспалительный и иммунный ответы слизистой оболочки желудка на инфекцию Helicobacter pylori // Клин. медицина. — 2000. — № 11. — С. 9-13.
23. Авраменко А. О. Роль хеликобактерной инфекции в этиологии и патогенезе виразковой хвороби дванадцятипалої кишки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Одеса, 2001. — 16 с.
24. Axon A. I. The Transmission of Helicobacter pylori: Which Theory Fits the Facts? // Eur. J. Gastroenterol. & Hepatol. — 1996. — N 8. — P. 1-2.
25. Gastric metaplasia and Helicobacter pylori infection / L. A. Noach, T. M. Rolf, N. B. Bosma et al. // Gut. — 1993. — Vol. 34. — P. 1510-1514.
26. Демидов В. М., Цінов'яз С. В., Марков В. О. Антиоксидантні ефекти ліпосомального сандостатину у щурів за умов моделі хронічного стресу // Одес. мед. журнал. — 2000. — № 1. — С. 27-29.
27. Меерсон Ф. З., Пшеничкова М. Г. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам. — М.: Медицина, 1988. — 253 с.
28. Бондаренко Ю. В. Нейрогуморальные, метаболические и микроциркуляторные нарушения в патогенезе стрессорных повреждений желудка и их коррекция: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Одеса, 1988. — 45 с.
29. Климов П. К. Современная клиника гастроэнтерологии и физиологии пищеварения (проблемы регуляции) // Вест. РАМН. — 1996. — № 2. — С. 38-43.
30. Демидов В. М. Роль нейропептидов у патології органів травного тракту на прикладі виразкової хвороби // Дослідження біол. та медицини. — 2003. — № 1. — С. 96-104.
31. Тутченко Н. И., Гоер Я. В., Белянский Л. С. Способ моделирования язвенного процесса в желудке // Патол. физиол. и эксперим. терапия. — 1990. — № 5. — С. 54-55.

УДК 616.33/342-002.44

А. І. Гоженко, А. О. Авраменко

#### ВИРАЗКОВА ХВОРОБА: ЕТІОЛОГІЯ І ПАТОГЕНЕЗ

Проведено огляд літератури з етіології та патогенезу виразкової хвороби. Наведено повну характеристику головного етіологічного фактора — гелікобактерної інфекції, а також взаємовідношення його із організмом людини. Відображено динаміку розвитку стадій хронічного гастриту типу В і роль рівня бактеріальної маси НР-інфекції у формуванні виразкового процесу.

**Ключові слова:** гелікобактерна інфекція, хронічний гастрит типу В, виразкова хвороба.

UDC 616.33/342-002.44

A. I. Gozhenko, A. O. Avramenko

#### ULCER DISEASE: ETIOLOGY AND PATHOGENESIS

In the paper the literature review on the latest views about the etiology and pathogenesis of ulcer disease has been done. A full description of the principal etiological factor — helicobacter infection and also its relationship with human organism has been given. The dynamics of stage development of chronic gastritis type B and the role of bacterial mass level of HP-infection in the formation of ulcer process has been represented.

**Key words:** helicobacter infection, chronic gastritis type B, ulcer disease.