



## Нейрогенно-генетическая теория этиологии язвенной болезни

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

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», (Московский пр., 15, г. Чебоксары, 428015, Россия)

<sup>2</sup> «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава РФ (Сеченовский университет), (ул. Трубецкая, 8, г. Москва, 119435, Россия)

**Для цитирования:** Иванов Л.Н., Колотилова М.Л. Нейрогенно-генетическая теория этиологии язвенной болезни. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;215(11): 102–111. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-219-11-102-111

✉ Для переписки:

**Иванов**

**Леонид**

**Николаевич**

pathfiz46@mail.ru

**Иванов Леонид Николаевич**, д.м.н., профессор кафедры нормальной и патологической физиологии (патофизиолог)

**Колотилова Марина Леонидовна**, врач-гастроэнтеролог, д.м.н., профессор кафедры патологии человека

### Резюме

**Цель исследования.** Усовершенствование авторской Нейрогенно-генетической теории этиологии патогенеза язвенной болезни.

**Материалы и методы:** Для разработки авторского взгляда на этиологию и патогенез язвенной болезни обработано около 50 различных публикаций и анализированы результаты собственных исследований.

**Результаты.** Следовательно, нейрогенно-генетическая теория этиологии и патогенеза ЯБ желудка и 12-типерстной 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 гастродуоденальной системы (наличием органа-мишени) становится причиной хронизации язвы.

EDN: IHRFWD



**Заключение.** Разработанная нами теория язвенной болезни, как болезни, относящейся к психосоматической патологии позволяет разработать эффективную терапию включая и препараты с психокорректирующим действием.

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

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



## Neurogenic-genetic theory of etiology peptic ulcer disease

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

<sup>1</sup> Chuvash State University n. a. I. N. Ulyanov, (15, Moscow Avenue, Cheboksary, 428015, Russia)

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, (8, Trubetskaya str., Moscow, 119435, Russia)

**For citation:** Ivanov L.N., Kolotilova M.L. Neurogenic-genetic theory of etiology peptic ulcer disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;215(11): 102–111. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-219-11-102-111

✉ *Corresponding author:*

**Leonid N. Ivanov**  
pathfiz46@mail.ru

**Leonid N. Ivanov**, Doctor of Medicine, Professor of Normal and Pathological Physiology  
**Marina L. Kolotilova**, MD, PhD, Professor of the chair of Human Pathology of the Faculty of Professional Education for certified doctors; *ORCID: 0000-0002-6887-7832*

### Summary

**The purpose of the study.** Improvement of the author's Neurogenic-genetic theory of the etiology of the pathogenesis of peptic ulcer disease.

**Materials and methods:** To develop the author's view on the etiology and pathogenesis of peptic ulcer disease, about 50 different publications were processed and the results of their own research were analyzed.

**Results.** Consequently, the neurogenic-genetic theory of the etiology and pathogenesis of gastric and duodenal ulcer very optimally explains the cause-and-effect relationships in a patient with ULCER, allowing for variants of the prevalence of neurosis factor or local genetic factors in one case or another. However, another thing is obvious, that only a combination of a neurogenic factor with a genetically altered reactivity of the gastroduodenal system (the presence of a target organ) causes the chronic ulcers. The theory of peptic ulcer disease developed by us, as a disease related to psychosomatic pathology, allows us to develop effective therapy, including drugs with a psychocorrelating effect.

**Keywords:** gastric ulcer, duodenal ulcer, neurogenic genetic factors, neurosis, *Helicobacter pylori*

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

### Введение

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

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

Распространенность болезней органов пищеварения находятся на 3-м месте после болезней органов дыхания и кровообращения при этом является 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].

В литературе существует ряд теорий этиологии и патогенеза язвенной болезни: теория Амоффа (теория механического повреждения слизистой оболочки); воспалительная теория; пептическая теория Бернарда; теория стойкой ишемии слизистой оболочки; нервно-трофическая теория; висцеро-висцеральная теория; кортико-висцеральная теория Быкова и Курцина; эндокринная теория, клапанная теория Витебского; бактериальная теория и т.д.

Как известно, 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 [5, 6, 7].

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 [7, 8]. В формировании такого взгляда основную роль сыграла концепция И.П. Павлова «о трофической функции нервной системы», учение Л.А. Орбели «об адаптивно-трофической роли симпатической нервной системы» [9] и учение П.К. Анохина «о функциональных системах» [10].

Роль гипоталамуса, системы гипоталамус-гипофиз-надпочечники в патогенезе язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки исследовалась рядом ученых [11–14].

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 [6]. 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 повышенно функционирующей слизистой оболочки желудка [13, 14]. Попытка с достоверностью судить о характере изменений вегетативного тонуса у больных ЯБ с использованием вегетативных индексов, электрокоагулограммы, данным желудочной секреции, электрогастрограммы (ЭГГ) дала противоречивые результаты [15, 16]. По данным индекса Кредо 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, эмоциональный статус вначале реализуется, главным образом, через нервные стимулы, поступающие в гипоталамус от коры головного мозга, ретикулярной формации и лимбической системы. Считается, что первым медиатором, запускающим такую реакцию является ацетилхолин, а дальнейшая реализация стрессорной реакции происходит нейрогенными и гормональными путями [13]. Симпатическая и парасимпатическая подзоны ретикулярной формации размещены на разных уровнях ЦНС [15, 16]. Через каждую из них замыкается своя группа адаптивных 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 [16].

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 [13]. 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 [16]. Как известно, участки желудочной метаплазии в двенадцатиперстной кишке являются клеточной мишенью для НР. По экспериментальным данным образование очагов желудочной метаплазии в двенадцатиперстной кишке удается путем длительного орошения его слизистой оболочки соляной кислотой. Считается, что интенсификация кислотной продукции в желудке и длительная ацидификация двенадцатиперстной кишки 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 [16]. 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 как лишь 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, например, в большом проценте случаев заболевания гастритом без язвы при наличии НР, является убедительным свидетельством того, что НР не представляет собой этиологический фактор развития язвенной болезни

желудка или язвы двенадцатиперстной кишки. Об этом свидетельствует ряд исследований [17, 3]. В настоящее время нет экспериментальной модели язвенной болезни с ведением *H. pylori* [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.

Н.И. Жернакова [18], исследуя клинику, патогенез и терапию больных пожилого возраста 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, что инфекция отягощает течение язвенной болезни. Ведущими показателями, гарантирующими благоприятное течение болезни, являются ликвидация *H. pylori* и нормализация нейроэндокринного статуса.

По нашим данным [19] у больных ЯБ в стадии обострения концентрация кортизола выше, чем в контрольной группе ( $P < 0,05$ ).

По некоторым литературным данным [17] ассоциированность ЯБ с *H. pylori* составляет 70–80% дуоденальных и 50–60% желудочных язв. Мы считаем, при этом, необходимо четко понимать, что ассоциация никак не означает причинность.

## Материалы и методы исследования

Для разработки и совершенствования авторского взгляда [1] на этиологию и патогенез язвенной болезни обработано около 50 различных публикаций и анализированы результаты собственных исследований [1, 21, 22]. 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.

Как считает М.А. Бутов 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 [16]. 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 [16], 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-типерстной кишки и лишь их сочетание может определить нозологическую форму язвенного поражения слизистой оболочки [16, 20, 21].

## 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, 21, 22, 23].

Человек — субъект биосоциальный, подвержен действиям различных психо-нейрогенных факторов.

Затяжное и хроническое перенапряжение нервно-психических процессов, возникающих под влиянием эмоциональных потрясений, хронического стресса, разного рода конфликтных ситуаций, тяжелых жизненных ситуаций, хронических болевых синдромов и других подобных процессов вызывает нарушение функциональных взаимоотношений коры головного мозга и подкорковых центров, а также центров вегетативной нервной системы. При этом происходит «растормаживание» 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, собак отмечено в 15% случаев, а у крыс — в 76% случаев. Однако без генетического фактора язвенная болезнь не формируется.

По современным данным, наследственная отягощенность ЯБ встречается в среднем у 30% больных [16]. Это, прежде всего, увеличение обкладочных клеток в слизистой желудка, гипертонус *p. vagus*, гиперпродукция гастрина, гиперпродукция пепсина, дефицит мукополисахаридов (фукозы),

Рисунок 1.

Схема этиологии язвенной болезни (Л.Н. Иванов, М.Л. Колотилова).



дефицит секреторных IgA, D-клеточная недостаточность желудка и 12-перстной кишки, снижение чувствительности обкладочных клеток к соматостатину, многие из которых передаются по ауто-сомно-доминантному типу (рис. 1).

По литературным данным, органические особенности также включают: гиперплазию железистого эпителия желудка, снижение секреции слизи железами, аномалию желудочных сосудов, нарушение метаболизма в железистых клетках желудка.

Т.А. Загромава с соавт. [24], 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 двенадцатиперстной кишки определяются конституционно опосредованные различия в активности протеиназ и их ингибиторов в плазме крови, что может влиять на клиническое проявление и течение ЯБ.

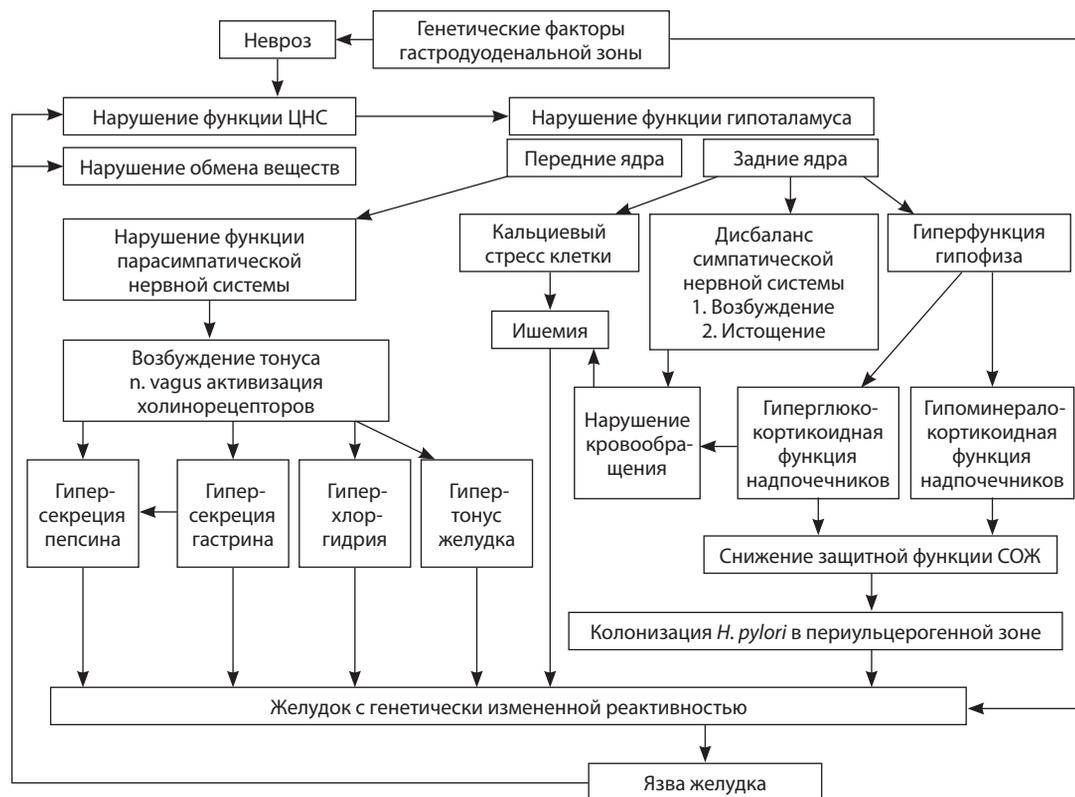
По мнению Бутова А.М. вероятность развития язвенной болезни также зависит от наследственного фактора [16]. При наличии язвенного анамнеза у кровных родственников первой степени родства язвы двенадцатиперстной кишки возникают примерно в 3 раза чаще, а склонность передается по мужской линии. При этом, считает автор, генетически детерминированными бывают повышенная плотность париетальных клеток в слизистой оболочке желудка, чрезмерная активность продукции пепсиногена 1, и дефицит ингибиторов пепсина, фукогликопротеинов, избыточное освобождение гастрин на стимуляцию.

Следовательно, по нашему мнению (рис. 1, 2) в результате затяжных и хронических нервно-психогенных 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. Нервно-вегетативные и нейроэндокринные нарушения в регуляции морфофункциональной деятельности желудка в виде гипертонуса n. vagus, нестабильности 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 гастрин, дефицита мукополисахаридов (фукозы), секреторных IgA, гастрин, а также D-клеточной недостаточности желудка, снижения чувствительности рецепторов обкладочных клеток к соматостатину, особенностей внутриклеточного метаболизма гастроцитов, дефицита защитных простагландинов, особенностей кровоснабжения желудка вызывают ульцерогенез с последующей хронизацией, т.е. развивается язвенная 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 характера, и не только от интенсивности экстероцептивных, психогенных факторов.

В.В. Чернин [25, 26] считает, что включение в комплексную терапию язвенной болезни препаратов,

**Рисунок 2.**  
Схема этиологии и патогенеза язвенной болезни желудка (Л.Н. Иванов, М.Л. Колотилова).



нормализующих нейроэндокринные сдвиги, способствует ликвидации действия патогенетических факторов, существенно ускоряя сроки заживления и повышая процент рубцевания, снижая возникновение рецидивов болезни.

О.А. Маслова [27] 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 (просульпин) 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 двенадцатиперстной кишки в фазе обострения применения просульпина в вышеуказанной дозе позволяет вдвое увеличить скорость появления красного рубца на месте язвенного дефекта.

Снижению резистентности гастроцитов в целом слизистой оболочки желудка (СОЖ) и двенадцатиперстной 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, 16]. Ген, кодирующий синтез особого белка (par A), активирующего нейтрофилы выявлен у всех штаммов *H. pylori*. Следовательно, НР присущее специфическое качество вызывает нейтрофильную инфильтрацию СОЖ. Адгезия НР к гастроцитам вызывает реорганизацию цитоскелета эпителиоцитов и ряд других изменений. При этом эпителиальные клетки отвечают на это продукцией цитокинов (интерлейкина — 8) и некоторых других

хемокинов. Как известно, эти цитокины также приводят к миграции лейкоцитов из кровеносных сосудов, развивая активную стадию воспаления. Активированные макрофаги секретируют интерлейкин-1 и фактор некроза опухоли (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. Может быть именно этим обстоятельством можно объяснить результаты исследования О.Л. Беловой, И.М. Белова [28], которые пришли к выводу о том, что НР не причастен к ульцерогенезу, 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, Е.Н. Егоровой [29].

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 [16]. Мы считаем, при состояниях хронического невроза весьма существенны изменения вегетативного тонуса, как общего, так и локального характера.

И.В. Маев с соавт. [30], исследовали распространенность вегетативных, тревожных и депрессивных нарушений у больных с язвенной болезнью и эффективность препарата грандаксина (Венгрия)

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 рис. 2, в патогенезе ЯБ, в повышении переваривающей способности желудочного сока существенную роль играет кальциевый стресс.

По мнению Г.Н. Крыжановского [12] клеточным процессам, возникающим при патологическом стрессе, относятся: усиленный вход  $\text{Ca}^{2+}$  в клетку из внеклеточного пространства и его выход из клеточных депо (митохондрии и саркоплазматический ретикулум). Усиленный вход  $\text{Ca}^{2+}$  и неэффективность энергозависимой  $\text{Ca}^{2+}$  — АТФазы — насоса, выкачивающего  $\text{Ca}^{2+}$  из клетки, приводит к неконтролируемой перегрузке клетки кальцием. Это состояние можно определить как кальциевый стресс клетки. Кальциевый стресс клетки имеет свои весьма отрицательные последствия. Дело в том, что на париетальных клетках желудка имеются отдельные рецепторы для ацетилхолина (АЦХ), гистамина и гастрина [31, 16]. Роль регулятора уровня секреции ацетилхолина выполняет *p.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 ( $\text{Ca}^{2+}$ ). В первом случае результатом их действия является выделение гистамина, а во втором — стимуляция секреции HCl париетальными клетками желудка. Как известно, что гистамин, выделяющийся ECL и действующий на  $\text{H}_2$ -рецепторы, реализует свое влияние через систему циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) [31]. Ацетилхолин и гастрин действуют на желудочную кислую секрецию путем повышения уровня ионизированного  $\text{Ca}^{2+}$  в цитоплазме париетальных клеток [13]. 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 энергозависимых насосов и другие нарушения внутриклеточного гомеостаза [12].

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

Существенное нарушение микроциркуляции в проксимальных отделах желудочно-кишечного тракта, а именно в желудке и 12-типерстной

кишке возникает из-за большого количества в них сосудистых альфа-адренорецепторов. Безусловно, такие нарушения микроциркуляции с локальной ишемией способствуют язвенным поражениям желудка и 12-типерстной кишки (рис.1). По данным Б.Р. Гельфанда с соавт. [32] локальная ишемия слизистой оболочки желудка сопровождается избыточным аномальным синтезом оксида азота, радикалов  $\text{O}_2$ , цитокинов, снижением синтеза защитных простагландинов, гибелью эпителиальных клеток и угнетением процесса их регенерации.

Г.Н. Соколова с соавторами [33] считают, что нарушение кровообращения в СОЖ одно из основных патологических факторов образования эрозии 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, М.М. Осадчук [34], 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 двенадцатиперстной кишки в 1,5 раза чаще возникают и склонны к более тяжёлому течению у лиц с группой крови 0(I)Rh<sup>+</sup>, наличием в крови HLA-антигенов ( $\text{B}_5$ ,  $\text{B}_{15}$ ,  $\text{B}_{35}$ ) [35].

О.А. Склянская [36] условно делит патогенетические факторы ЯБ на общие и местные. К общим факторам относит те или иные нарушения нервной и гормональной регуляции деятельности гастродуоденальной системы, к местным факторам — различные нарушения соотношении между факторами агрессии желудочного сока и с факторами защиты СОЖ.

Следовательно, нейрогенно-генетическая теория этиологии и патогенеза ЯБ желудка и 12-типерстной 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 гастродуоденальной системы (наличием органа-мишени) становится причиной хронизации язвы. В подтверждении нашей концепции О.Л. Белова, И.М. Белова [37] отмечают, что несмотря на признание роли *H. pylori* в развитии язвенной болезни у людей, по сей день нет научного обоснования 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 присутствует около 60 видов бактерий.

Очевидность роли нейрогенного фактора в генезе ЯБ подтверждается экспериментальной

моделью язвы желудка [38] внутрибрюшинной инъекцией адреналина крысам в дозе 2–3 мг/кг массы.

Мы считаем, что в патогенезе язвенной болезни развивается «порочный круг». Язвенная болезнь желудка или 12-перстной кишки сама становится причиной, вызывающей эту патологию через перенапряжение ЦНС, иными словами причинно-следственные связи меняются местами. Патогенная афферентация с интерорецепторов желудка (12-перстной кишки), создает возможность обратного влияния язвы этих органов (висцеральные сигналы) на ЦНС и психическую сферу, вызывая перенапряжение корковых процессов.

Очевидность «Нейрогенно-генетической теории этиологии и патогенеза язвенной болезни» полностью подтверждаются статьей Чернова А.В. со соавторами [39]. Авторы провели ретроспективный анализ течения язвенной болезни после лечения с применением антихолобаκτηрных схем на основе проведения анкетированного опроса для оценки эффективности отдаленных результатов антихолобаκτηрной терапии с учетом тяжести течения заболевания:

- А) впервые выявленной язвой,
- Б) легким редко рецидивирующим,
- В) средней тяжести, часто рецидивирующим,
- Г) с тяжелым, непрерывно рецидивирующим течением.

При этом, частые стрессы и повышенную эмоциональную неустойчивость отметили у себя 2/3 больных с часто и непрерывно рецидивирующим течением. В подгруппе В с течением средней тяжести 75% из них имели выраженные нарушения вегетативной

нервной системы по опроснику А.М. Вейна; 80% отягощенный наследственный анамнез по язвенной болезни и хроническому гастриту. У пациентов подгруппы Г с тяжелым течением заболевания и осложнениями в анамнезе в 100% случаев продолжалось рецидивирование заболевания и имели изменения вегетативной нервной системы согласно опроснику А.М. Вейна. Авторы статьи пришли к выводу о том, что выраженные изменения вегетативной регуляции и психосоциальной сферы у больных язвенной болезнью как период рецидива, так и ремиссии следует учитывать при проведении профилактических мероприятий.

Следует заметить, что стандарты лечения язвенной болезни в целом основаны на решающей роли хеликобактерий в этиологии и патогенезе язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. С точки зрения роли психонейрогенных и генетических факторов в этиологии язвенной болезни следовало бы в стандарт лечения включать препараты психокорректирующим действием, как нейрорептики, анксиолитики и 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 повышая роль первичной и вторичной профилактики язвенной болезни.

Что касается генетической терапии, как части этиотропной, это вопрос будущего гастроэнтерологии и геномной 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 генеза ее и не имеет экспериментального доказательства.
2. Согласно бактериальной теории этиологии язвенной болезни антибактериальная терапия больных является этиотропной терапией, однако согласно нейрогенно-генетической теории — антибактериальная терапия представляет собой патогенетическую терапию.
3. Нейрогенно-генетическая теория язвенной болезни как психосоматической патологии

- с генетическим компонентом предполагает в качестве этиотропной терапии — лечение больных психокорректирующими препаратами с учетом генетических особенностей организма.
- 4. В патогенезе язвенной болезни развивается «порочный круг», ибо патогенная висцеральная афферентация вызывает вторичное перенапряжение корковых процессов. Проводимая этиотропная терапия должна разрывать «порочный круг».

## Литература | References

1. Ivanov LN, Kolotilova ML. [Neurogenic and genetic reasons and mechanisms of ulcers]. *Eksp Klin Gastroenterol.* 2005;(4):13-8. Russian. PMID: 16255532.  
Иванов Л.Н., Колотилова М.Л. Нейрогенные и генетические причины и механизмы развития язвенной болезни. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2005; 4: 13-18.
2. Ivashkin V.T., Rapoport S.I. The decision of the Board of the Ministry of Health is the path to solving current problems of gastroenterology. *Ross. J Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* (Appendix 23). 2004;(14): 5-30. (in Russ.)

- Ивашкин В.Т., Рапопорт С.И. Решение коллегии МЗ — путь к решению актуальных задач гастроэнтерологии. *Рос. журн. Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии.* (прил. 23). 2004;(14):5-30.
- 3. Kirilenko T.B., Kirilenko M.G. Temporary disability of patients with peptic ulcer. *Healthcare of the RSFSR.* 1989; 1:23-26. (in Russ.)  
Кириленко Т.Б., Кириленко М. Г. Временная нетрудоспособность больных язвенной болезнью. *Здравоохранение РСФСР.* 1989; 1: 23-26.
- 4. Soshina A.A., Sergeeva V.V., Zinyaeva T.V. Features of the clinical picture and prognosis in patients examined at the

- Bureau of Medical and Social Expertise in connection with peptic ulcer of the stomach and duodenum. *Kaz. medical journal*. 2013;(94)1: 124-127. (in Russ.)
- Сошина А.А., Сергеева В.В., Зиняева Т.В. Особенности клинической картины и прогноз у пациентов, освидетельствованных в бюро медико-социальной экспертизы в связи с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. *Каз.мед.журнал*. 2013;(94)1: 124-127.
5. Boger M.M. Peptic ulcer disease. Novosibirsk. 1986, 256. (in Russ.)  
Богер М.М. Язвенная болезнь. Новосибирск; 1986; 256.
  6. Vasilenko V.Kh., Grebenev A.L., Sheptulin A.A. Peptic ulcer disease. Moscow. 1987. (in Russ.)  
Василенко В.Х., Гребенев А.Л., Шептулин А.А. Язвенная болезнь. М.: 1987.
  7. Piper D.W., Hunt J., Heap T.R. The healing rate of chronic gastric ulcer in patients admitted to hospital. *Scand J Gastroenterol*. 1980;15(1):113-7. doi: 10.3109/00365528009181441.
  8. Golikov S.N., Dolgo-Saburov V.B., Elaev N.R. et al. Cholinergic regulation of cell biochemical systems. Moscow. 1985. 319. (in Russ.)  
Голиков С.Н., Долго-Сабуров В.Б., Елаев Н.Р. и др. Холинергическая регуляция биохимических систем клетки. М.: 1985; 319.
  9. Orbeli L.A. Lectures on the physiology of the nervous system. Moscow, StPeter. 1938, 312. (in Russ.)  
Орбели Л.А. Лекции по физиологии нервной системы. М.: Л.: 1938; 312.
  10. Anokhin P.K. Essays on the physiology of functional systems. Moscow. 1975; 447. (in Russ.)  
Анохин П.К. Очерки по физиологии функциональных систем. М.: 1975; 447.
  11. Baranova M.N., Chernosvitov E.V. Clinical features of neurosis-like conditions in various neurotic diseases. Tbilisi. 1990, 235. (in Russ.)  
Баранова М.Н., Черношвитов Е.В. Клинические особенности невротоподобных состояний при различных невротических заболеваниях. Тбилиси: 1990; 235.
  12. Kryzhanovsky G.N. Introduction to general pathophysiology. Moscow. 2000, 71. (in Russ.)
  13. Polak D.M., Bloom S.R., Wright N.A., Butler A.G. Physiology and pathophysiology of the gastrointestinal tract: Trans. from English Moscow. 1989, 320. (in Russ.)  
Полак Д.М., Блум С.Р., Райт Н.А., Батлер А.Г. Физиология и патофизиология желудочно-кишечного тракта: Пер. с англ. М.: 1989; 320.
  14. Sonnenberg A., Müller-Lissner S.A., Vogel E. et al. Predictors of duodenal ulcer healing and relapse. *Gastroenterology*. 1981 Dec;81(6):1061-7. PMID: 7026344.
  15. Loginov A.S., Arbutov V.G. Secretion of cortisol and growth hormone in patients with gastric and duodenal ulcers. *Ter. archive*. 1988; 2: 15-17. (in Russ.)  
Логинов А.С., Арбузов В.Г. Секреция кортизола и гормона роста у больных язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки. *Тер. архив*. 1988; 2: 15-17.
  16. Butov M.A. On the etiology and pathogenesis of peptic ulcer disease. *Gastroenterology*. 2003;(5):5-9. (in Russ.)  
Бутов М.А. Об этиологии и патогенезе язвенной болезни. *Гастроэнтерология*. 2003;(5): 5-9.
  17. Gorshkov A.N., Byakov M.Yu., Ivanchenko T.V. Frequency of helicobacter pylori infection in erosive and ulcerative lesions of the stomach and duodenum. *Ross. J. Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. (add. 23). 2004;(14): 5-27. (in Russ.)  
Горшков А.Н., Бяков М.Ю., Иванченко Т.В. Частота инфицированности helicobacter pylori при эрозивно-язвенных поражениях желудка и двенадцатиперстной кишки. *Рос. журн. Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии*. (прил. 23). 2004; (14): 5- 27.
  18. Zhernakova N.I. Clinical neuroimmunoenocrinology of peptic ulcer disease in elderly people. *Ross. Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2013; XXIII(2): 88-89. (in Russ.)  
Жернакова Н.И. Клиническая нейроиммуноэндокринология язвенной болезни у людей пожилого возраста. *Рос. журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии*. 2013; XXIII; 2: 88-89.
  19. Kokurkin G.V., Ivanov L.N., Semenov V.D. and others. Reactivity of the body when exposed to laser puncture on the healing of gastroduodenal ulcers. Abstract. I Congress of Immunologists and Allergists of Chuvashia, "Scientific and Practical Aspects of Modern Immunology and Allergology." *Cheboksary*. 1991. 60. (in Russ.)  
Кокуркин Г.В., Иванов Л.Н., Семенов В.Д. и др. Реактивность организма при воздействии лазеропунктурой на заживление gastroduodenальных язв. *Тез. I съезда иммунологов и аллергологов Чувашии, "Научно-практические аспекты современной иммунологии и аллергологии"*. Чебоксары: 1991; 60.
  20. 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 Jun;56(6):772-81. doi: 10.1136/gut.2006.101634.
  21. Ivanov L.N., Kokurkin G.V. A look at the etiology of gastric ulcer. Materials 3rd rep. conf. surgeons of the Chuvash SSR [Current issues in the surgery of gastric ulcer and duodenal ulcer]. *Cheboksary*. 1992; 6-7. (in Russ.)  
Иванов Л.Н., Кокуркин Г.В. Взгляд на этиологию язвенной болезни желудка. Материалы 3-й респ. конф. хирургов Чувашской ССР «Актуальные вопросы хирургии язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки». Чебоксары: 1992; 6-7.
  22. Kolotilova M.L., Ivanov L.N. Peptic ulcer. *Cheboksary*. 2006, 116 P. (in Russ.)  
Колотилова М.Л., Иванов Л.Н., *Язвенная болезнь*. Чебоксары: 2006; 116с.
  23. Grigoriev P.A. Peptic ulcer of the stomach and duodenum. Moscow. 1986, 222 p. (in Russ.)  
Григорьев П.А. *Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки*. М.: 1986; 222 с.
  24. Zagromova T.A., Akbasheva O.E., Tsygolnik M.D. Constitutional differences in the activity of proteinases and their inhibitors in peptic ulcer disease. *Ross. Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. (Appendix 23). 2004;(14): 5:29. (in Russ.)  
Загროмова Т.А., Акбашева О.Е., Цыгольник М.Д. Конституциональные различия в активности протеиназ и их ингибиторов при язвенной болезни. *Рос. журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии*. (прил. 23). 2004;(14): 5:29.
  25. Chernin V.V. Peptic ulcer disease. Tver. RIC TGMA. 2000, 287 P. (in Russ.)  
Чернин В.В. *Язвенная болезнь*. Тверь. РИЦ ТГМА. 2000; 287.
  26. Chernin V.V. Disturbances of neuroendocrine regulation in the pathogenesis of peptic ulcer disease and ways of their correction. Mat. IX Congress of the Scientific Society of Gastroenterologists of Russia. *Appendix 1 to the journal Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2009;(2) 111-112. (in Russ.)

- Чернин В.В. Нарушения нейроэндокринной регуляции в патогенезе язвенной болезни и пути их коррекции. Мат. IX съезда научного общества гастроэнтерологов России (прил. 1 к журналу Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология). 2009;(2): 111-112.
27. Maslova O.A. Clinical-statistical study of the prevalence of gastric and duodenal ulcers and tactics of its treatment. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 19;(1): 89-90. (in Russ.)  
 Маслова О.А. Клиника-статистическое исследование распространенности язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки и тактика ее лечения. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии (Резюме диссертаций: информация из ВАК России). 19;(1): 89-90.
28. Belova O.L., Belova I.M. *Helicobacter pylori* accelerates the process of scarring of ulcers of the gastric and duodenal mucosa. *Ross. Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2004;(14): 5-65. (in Russ.)  
 Белова О.Л., Белова И.М. *Helicobacter pylori* ускоряет процесс рубцевания язвы слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Рос. журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. (прил. 23). 2004;(14):5- 65.
29. Bazlov S.N., Egorova E.N. The use of bifiliz in the treatment of relapse of peptic ulcer. *Ross. Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2004;(14): 5-20. (in Russ.)  
 Базлов С.Н., Егорова Е.Н. Применение бифилиза в лечении рецидива язвенной болезни. Рос. журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. (прил. 23). 2004; 14; 5: 20.
30. Maev I.V., Dicheva D.T., Petrova E.G. Study of the features of psychological status in patients with peptic ulcer. *Ross. J. Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2005;(15): 5. (in Russ.)  
 Маев И.В., Дичева Д.Т., Петрова Е.Г. Исследование особенности психологического статуса у больных язвенной болезнью. Рос. журн. Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. (прил. 26). 2005; 15: 5.
31. Schirmer B.D., Jones R.S. Peptic ulcer disease. *Invest Radiol*. 1987 May;22(5):437-46. doi: 10.1097/00004424-198705000-00017.
32. Gelfand B.R., Guryanov V.A. Martynov A.N. and others. Prevention of stress damage to the gastrointestinal tract in patients in clinical conditions. *Consilium medicum. Gastroenterology. Surgery*. 2005;(7)6: 464-467. (in Russ.)  
 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;(7)6: 464-467.
33. Sokolova G.N., Komarov B.D., Potapova V.B. and others. Treatment of gastric ulcer in the elderly. Abstracts of the V Congress of the Scientific Society of Gastroenterologists of Russia. Moscow. 2005, 157-158. (in Russ.)  
 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. Москва. 2005. 157-158.
34. Osadchuk M.A., Osadchuk M.M. The role of epithelial cells secreting vascular endothelial growth factor, pancreatic polypeptide and glucagon in ulcerogenesis. *Ross. J Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2013; (23):5:87. (in Russ.)  
 Осадчук М.А., Осадчук М.М. Роль эпителиоцитов, секретирующих сосудистый эндотелиальный фактор роста, панкреатический полипептид и глюкагон в ульцерогенезе. Рос. журн. Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. (прил.2). М.: 2013; 23; 5: 87.
35. Sipponen, P. Peptic ulcer disease. P. Sipponen. *Gastrointestinal and oesophageal pathology*. Ed. R. Whitehead. 2nd Edition. London: *Churchill Livingstone*; 1995; 512-523.
36. Sklyanskaya O.A. Diseases of the digestive system: classification. Stomach diseases. Gastritis. Peptic ulcer disease. In the book "Pathology" (Lecture course). Moscow. Medicine Publ., 2007, 345-362. (in Russ.)  
 Склянская О.А. Болезни органов пищеварительной системы: классификация. Болезни желудка. Гастрит. Язвенная болезнь. В книге «Патология» (Курс лекций). М. «Медицина». 2007; 345-362.
37. Belova O.L., Belova I.M. The problem of "Associated" infectivity of *H. pylori* in the genesis of peptic ulcer disease. *Ross. J Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. (adj. 50). 2017; (27):5-14. (in Russ.)  
 Белова О.Л., Белова И.М. Проблема «Ассоциированной» инфекционности *H.pylori* в генезе язвенной болезни. Рос. журн. Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. (прил. 50); М.: 2017; 27; 5: 14.
38. Gonchakova O.V., Gaskina T.K., Gochakov V.N., Kolmogorov Yu.P. the role of selenium in the pathogenesis of experimental gastric ulcers and the possibility of phytocorrection. *Ross. Journal Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. (adj. 50). Moscow. 2017; 27(5): 83. (in Russ.)  
 Гончакова О.В., Гаскина Т.К., Гочаков В.Н., Колмогоров Ю.П. роль селена в патогенезе экспериментальной язвы желудка и возможностью фитокоррекции. Рос. Журн. Гастроэнтерологии, Гепатологии, колопроктологии. (прил. 50). М.: 2017; 27; 5: 83.
39. Chernov A.V., Romanova M.M., Silyutina M.V., Taranina O.N. Retrospective analysis of the course of peptic ulcer disease associated with HP infection. Scientific review. *Medical Sciences*. 2020;(6):72-77. (in Russ.)  
 Чернов А.В., Романова М.М., Силютина М.В., Таранина О.Н. Ретроспективный анализ течения язвенной болезни, ассоциированной с инфекцией HP. Научное обозрение. Медицинские науки. -2020. №6. С.72-77.