



ЯЗВЕННАЯ БОЛЕЗНЬ: КРИТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ СОВРЕМЕННОГО СОСТОЯНИЯ ПРОБЛЕМЫ

Циммерман Я. С.
ГБОУ ВПО Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера (Пермь, Россия)

PEPTIC ULCER: A CRITICAL ANALYSIS OF MODERN STATE OF THE PROBLEM

Zimmerman Ya.S.
Perm state medical University they. Acad. E.A. Wagner (Perm, Russia)

Для цитирования: Циммерман Я.С. Язвенная болезнь: критический анализ современного состояния проблемы. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2018;149(1): 80–89.

For citation: Zimmerman Ya S. Peptic ulcer: a critical analysis of modern state of the problem. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;149(1): 80–89.

Циммерман Яков Саулович — д.м.н., профессор, засл. деятель науки РФ.
Zimmerman Yakov Saulovich — Doctor of Medical Sciences, Professor, Honored Scientist of the Russian Federation

Резюме

Циммерман Яков Саулович
Zimmerman Yakov S.
ludovica@mail.ru

В статье представлены: дефиниция язвенной болезни (ЯБ), краткая история ее изучения, характеристика *Helicobacter pylori*-инфекции, а также критическое рассмотрение концепции о ведущей роли *Helicobacter pylori* в этиологии этого заболевания. Изложена позиция автора о ЯБ, как системном заболевании со сложным многофакторным патогенезом и невыясненной до сих пор этиологией. Представлены данные о разнообразной бактериальной микробиоте, колонизирующей желудок, помимо *Helicobacter pylori*, и ее свойствах. Значительное внимание уделено обоснованию комплексного лечения ЯБ с воздействием на различные звенья ее патогенеза.

Summary

The article presents: the definition of peptic ulcer disease, a brief history of its study, characteristics of *Helicobacter pylori* — infection, as well as critical consideration of the concept of the leading role of *Helicobacter pylori* in the etiology of the disease. The opinion of the author about peptic ulcer disease is like a systemic disease with complex multifactorial pathogenesis and still unknown etiology. Data on various bacterial microbiota colonizing the stomach, in addition to *Helicobacter pylori*, and its properties are presented. Considerable attention is paid to substantiation of complex treatment of peptic ulcer disease with influence on various links of its pathogenesis.

« Чем более сознательным будет заключение врача при постели больного, тем более оно будет научным. »
С.П. Боткин

В далёком 1970 году выдающийся российский клиницист и ученый В.Х. Василенко (1897–1987) в своей широко известной статье «Чего мы не знаем о язвенной болезни (пути изучения проблемы)» [1] изложил свою концепцию происхождения и течения язвенной болезни (ЯБ), обобщив известные науке к тому времени факты и дав свой прогноз дальнейшему развитию этой проблемы на годы и десятилетия вперед.

В.Х. Василенко предложил следующее определение (дефиницию) ЯБ: «Под ЯБ следует подразумевать хроническое рецидивирующее заболевание, характеризующееся общей морфологической особенностью – потерей участка слизистой оболочки в тех областях пищеварительного тракта,

которые в большей или меньшей степени омываются активным желудочным соком» [1], добавив: «Старое положение, выдвинутое австрийским хирургом К. Schwartz в 1910 году: «Нет язвы без кислоты» остается в силе» [1–3].

Ключевым отражением его взглядов на ЯБ, по нашему мнению, следует считать следующие слова: «Язва является местным выражением каких-то общих нарушений» [1]. То же положение лежало в основе рекомендации М.П. Кончаловского именовать это заболевание «язвенной болезнью», подчеркнув тем самым, что это – не местный патологический процесс в слизистой оболочке гастродуоденальной зоны, а общее заболевание всего организма [4].

Краткая история учения о ЯБ

Со времени первого описания ЯБ (1830–1842) Ж. Крювелье (J. Cruveilhier) прошло более 180 лет. Уже в то далекое время, говоря о происхождении язвенной болезни, он писал: «Причины образования «круглой язвы желудка» покрыты завесой («мраком») неизвестности» [5].

В 1949 году М.М. Губергриц, выступая на Всесоюзном съезде терапевтов, назвал ЯБ «таинственной незнакомкой», имея в виду загадочную незнакомку из одноименного стихотворения А.А. Блока [5]. А спустя еще 20 лет (в 1969 году) О.С. Радбиль, продолжая тот же образный ряд, писал: «Мы приподняли вуаль, но еще не заглянули незнакомке в лицо» [7].

Приведенные литературные реминисценции образно отражают неудовлетворенность ученых того времени знаниями о происхождении ЯБ.

На протяжении долгой истории изучения ЯБ многочисленные ученые в различных странах предлагали гипотезы (теории) механизма развития (патогенеза) ЯБ. Так, в разное время были предложены: сосудистая теория (Virchow R., 1852); пептическая (Bernard K., 1856; Quinke H., 1882); механическая (Aschoff L., 1912); нервно-рефлекторная (Rossle R., 1913); воспалительно-гастритическая

(Konjetzny G., 1923); психосоматическая (Alexander F., 1934); нервно-трофическая (Сперанский А. Д., 1935); кортико-висцеральная (Быков К. М., Курцин И. Т., 1949); нарушения слизисто-бикарбонатного барьера (Hollander F., 1954); нейро-гуморальная (Bojanowicz K., 1963); иммунная (Гринберг О. Я., 1966) и другие.

В.Х. Василенко назвал все эти теории «Ноевым ковчегом», который никак не может достичь мирной гавани [1]. Проанализировав все эти теории, он пришел к неутешительному выводу: «Нет ни единой теории ЯБ, ни единого подхода к ее профилактике и лечению» [1,2].

В 1983 году австралийские ученые J.R. Warren и В. J. Marshall обнаружили в желудке ранее неизвестную бактерию, названную впоследствии *Helicobacter pylori* (Hр); чаще всего она выявлялась в желудке у больных хроническим гастритом (ХГ) и ЯБ [8]. Вскоре стали утверждать, что именно Hр является основной причиной (этиологическим фактором) ЯБ. Так сформировалась *инфекционная концепция происхождения ЯБ*, которая, к сожалению, доминирует до сих пор, несмотря на множасьщиеся с каждым годом факты, опровергающие ее.

Нр-инфекция

Изучение Hр за последние 30 с лишним лет после ее открытия позволило установить следующие факты (в кратком изложении).

1. Hр – это неинвазивная бактерия, жизнедеятельность которой ограничена желудочным компартментом; ни на многослойном плоском эпителии пищевода, ни на цилиндрическом эпителии кишечника, включая двенадцатиперстную кишку (ДПК), она существовать не может, за исключением очагов желудочной метаплазии в этих органах.
2. Hр – это микроаэрофильная, спиралевидной формы бактерия, имеющая на одном своем конце 4–5 жгутиков, позволяющих ей перемещаться в слое надэпителиальной желудочной слизи в поисках оптимальных условий для существования (уровень pH, осмолярность и др.).
3. Hр колонизируют только слой надэпителиальной слизи; наружную поверхность желудочного

эпителия (между ворсинками) и (частично) межклеточное пространство. Ни в подэпителиальном пространстве, ни в эпителии желудочных желез их, как правило, не обнаруживают.

4. Нр-инфекция широко распространена на всех континентах земного шара и во всех этнических группах населения, в том числе в развитых странах Западной Европы и в Северной Америке – в 35–50 %, а в развивающихся странах Азии, Африки и Латинской Америки – в 90–95 %; в среднем, в 60 % населения нашей планеты [9,10].
5. На поздних этапах эволюции часть Нр приобрела «островок патогенности» (pathogenicity-associated island – PAI) в результате горизонтальной передачи от какого-то другого микроба, располагающийся на участке хромосомной ДНК [10,11]. В «островке патогенности» сосредоточены гены цитотоксичности – CagA, VacA, IceA, BabA, причем маркером «островка» служит цитотоксин (белок) CagA (cytotoxin-associated gene A), кодируемый геном cagA [10].
Вместе с тем, установить связь цитотоксических штаммов Нр с конкретным гастродуоденальным заболеванием (ЯБ, РЖ, ХГ) не удалось: «*ульцерогенных*», «*канцерогенных*» и т.п. штаммов Нр не существует. Более того, цитотоксические штаммы Нр встречаются не только при ЯБ (в 59–91 %), но и при других заболеваниях, не связанных с Нр-инфекцией: при синдроме функциональной (гастродуоденальной) диспепсии (СФД) – в 46 % и даже у здоровых-бактерионосителей – в 27 %, не причиняя им никакого вреда [10,12].
6. При антибактериальной терапии с использованием антибиотиков широкого спектра действия часть Нр погибает, а часть – трансформируется из спиралевидной формы (helical-like) в кокковидную (coccoid-like), в которой резко снижен обмен веществ и утрачена репродуктивная способность, но повышена устойчивость к неблагоприятным факторам внешней среды. Вместе с тем, у кокковидных форм Нр сохранена потенциальная возможность к *реверсии* (обратному переходу в спиралевидную форму) при благоприятных сдвигах в среде их обитания [10].
7. Главным резервуаром Нр-инфекции является сам человек, а основным путем заражения – *фекально-оральный*. Во внешней среде (почва, вода) обнаружить Нр до сих пор не удалось.
8. Примерно 70 % людей, инфицированных Нр, – это здоровые бактерионосители, часто, на протяжении всей жизни. А различные гастродуоденальные заболевания развиваются менее, чем у 1 % инфицированных Нр [10, с. 68]. Эти факты послужили основанием для известного российского

микробиолога С.В. Сидоренко утверждать: «*Широкое распространение Нр-инфекции среди лиц без признаков патологии – это весомый аргумент, опровергающий ведущую роль Helicobacter pylori в развитии гастродуоденальных заболеваний*» [11].

Нр отличаются особой склонностью к изменчивости – генетическому полиморфизму, в связи с чем их часто именуют «*хамелеоном*» [10].

9. Нр относятся к числу потенциально патогенных бактерий, однако чаще всего они не проявляют своей вирулентности. Известный гастроэнтеролог М.Д. Blaser (США) считает: «*В зависимости от конкретных обстоятельств, Нр могут вести себя как комменсалы (commensal – франц. – «сопразезник»), или даже как симбионты, являясь компонентом нормальной микрофлоры желудка, но в определенных условиях могут выступать и в качестве патогена*» [13,14].

Выступая на Гастронеделе в США (2014), М.Д. Blaser красноречиво назвал свой доклад: «*Helicobacter pylori: друг или враг?*»

10. Среди факторов патогенности Нр следует назвать их способность образовывать *фермент уреазу*, который действует, как токсин, повреждающий желудочный эпителий. Уреаза способствует развитию воспалительного процесса в желудке (ХГ) за счет активации нейтрофилов и моноцитов, стимуляции провоспалительных цитокинов, активации процессов свободнорадикального окисления липидов (СРОЛ) и синтеза оксида азота (NO).

У Нр выявлено несколько адгезинов, взаимодействующих с эпителием желудка, в частности *цитотоксин BabA* (Blood-group associated binding adhesin), способствует адгезии бактерий к клеткам эпителия. *Цитотоксин VacA* (vacuolating-associated cytotoxin A) вызывает вакуолизацию клеток с образованием в них ион-селективных каналов. Однако эта способность присуща только 50 % Нр, содержащих VacA [10]. Цитотоксин IceA (induced by condensing adherin) имеет 2 аллели – IceA 1 и IceA 2. Аллель IceA 1, как полагают, способствует воспалительной инфильтрации слизистой оболочки желудка (СОЖ) полиморфно-ядерными нейтрофилами [16].

В определенных обстоятельствах Нр могут утрачивать «*островок патогенности*» и вирулентные свойства [10].

Важно отметить, что, например, в Юго-Восточной Азии, как установили при специально проведенном исследовании, среди инфицированных Нр людей, у которых определялись вирулентные штаммы этой бактерии, около 90 % оказались здоровыми-бактерионосителями [17].

Этиология ЯБ

Американский гастроэнтеролог D.Y. Graham получил известность главным образом, как *автор постулатов* (положений, принимаемых без доказательства): «*Нет Нр – нет ЯБ*»; «*Хороший Нр – только мертвый Нр*»; «*Нр – патогенный микроорганизм, который служит главной причиной ЯБ*»; «*Эрадикация Нр приводит к полному излечению ЯБ*»; «*ЯБ*

уходит в историю» и др. [18]. Следует сразу же заметить, что ни один из приведенных постулатов не нашел своего подтверждения.

1. Дяля признания микроорганизма (бактерии, вируса) этиологическим фактором заболевания необходимо, как известно, его *соответствие трем условиям (требованиям) Р. Коха*. Однако Нр, как

предполагаемая причина ЯБ, не соответствует двум из них: а) *микроб-возбудитель болезни (Нр)*, выделенный в чистой культуре, при его введении в организм восприимчивого к нему человека должен вызывать у него развитие заболевания (ЯБ). Один из «первооткрывателей» Нр В. J. Marshall проявил определенное мужество, введя себе в желудок концентрированную суспензию чистой культуры Нр (10^9 микробных тел). Через 7–10 дней у него развилась типичная клиническая картина острого гастрита, а не ЯБ, которая вскоре исчезла без всяких последствий. Другие волонтеры, повторившие эксперимент с самозаражением культурой Нр, получили аналогичный результат [19]. Выдающийся российский патолог И. В. Давыдовский утверждал: «Причина, которая не действует, не есть вовсе причина» [20].

- Второе требование «триады Коха» гласит: *микроб-возбудитель болезни (в данном случае Нр) должен быть всегда обнаружен у больного ЯБ*. Как выяснилось, в значительной части случаев ЯБ развивается без всякого участия Нр, – это так называемые *Нр-негативные формы ЯБ*, при которых использование даже 2–3^х методов идентификации Нр не обнаруживает их присутствия. В настоящее время установлено, что Нр-негативные формы ЯБ составляют от 20–30% до 50% всех случаев. Так, в США Нр-негативные формы ЯБ встречаются с частотой от 39% (Schubert et al., 1999) до 52% (Sprung et al., 1997), а в Австралии – в 45% (Henry et al., 1998) [10, с. 106].

В связи с установлением возможности существования Нр-негативных (идиопатических) форм ЯБ безапельляционный постулат D. Y. Graham «Нет Нр – нет ЯБ» был признан ошибочным и его заменили на более корректный: «Нет Нр – нет Нр-ассоциированной ЯБ» [21], признающий существование Нр-негативных форм ЯБ.

- Сторонники этиологической роли Нр при ЯБ утверждали, что у Нр в желудке нет конкурентов, а в случаях обнаружения другой микрофлоры объявляли ее транзитной, не способной колонизировать СОЖ [10].

Чтобы проверить достоверность этого утверждения, мы провели изучение бактериального состава желудка у больных с ЯБ современными методами микробиологического исследования (в соавторстве с микробиологом – докт. мед. наук Ю. А. Захаровой).

Нами было обследовано 42 больных ЯБ желудка и ДПК. Средний возраст обследованных – $52,9 \pm 3,8$ года, в том числе 57,1% мужчин и 42,9% женщин. Диагноз ЯБ устанавливали на основании комплексного клинико-лабораторного и инструментального обследования (анамнез, клиника, гастродуоденофиброскопия – ГДФС с прицельной многоточечной биопсией стерильными щипцами гастроскопа и последующим гистологическим, цитологическим и микробиологическим исследованием биопсионного материала). Перед ГДФС обрабатывали ротовую полость пациента антисептиком. Биопсионный материал получали в первую очередь из перипульцерозной зоны («воспалительного валика»). Цифровые данные обрабатывали с помощью

программы Biostat для Windows, версия 4.03, и таблиц Exel Windows Microsoft.

При ЯБ рост микрофлоры был получен в 90,5% случаев, в том числе в виде микробных ассоциаций – в 69,4%. Всего из биопрепаратов СОЖ и ДПК при ЯБ было выделено 93 различных бактериальных штаммов. Чаще всего у больных с ЯБ встречались: *Streptococcus* spp. – 57,1% в концентрации $3,1 \lg$ КОЕ/г; *Staphylococcus* spp. – 23,8% в концентрации $2,2 \lg$ КОЕ/г; грибы рода *Candida* spp. – 40,5% ($1,5 \lg$ КОЕ/г); *Corynebacterium* spp. и *Neisseria* spp. – по 7,1% ($2,3$ и $4,3 \lg$ КОЕ/г). Нр были выделены в 52,4% ($3,0 \lg$ КОЕ/г). Кроме того, определялись: *Enterobacteriaceae* spp. – 9,5% ($3,8 \lg$ КОЕ/г) и мн. др. Наиболее высокая степень концентрации отмечена: у *Haemophilus* spp. ($5,0 \lg$ КОЕ/г) и *Neisseria* spp. – ($4,3 \lg$ КОЕ/г). В среднем, концентрация микробных клеток в перипульцерозной зоне у больных ЯБ составила $2,7 \lg$ КОЕ/г., т.е. оказалась невысокой.

При изучении вирулентных свойств выделенной микробиоты в $27,3 \pm 6,0\%$ была установлена их уреазная активность; в $36,6 \pm 6,5\%$ – наличие природных или приобретенных в процессе адаптации к агрессивной среде желудка патогенных свойств; в $45,5 \pm 6,7\%$ – резистентность к действию различных антибактериальных средств, применяемых для эрадикации Нр. В целом признаки патогенности определялись у $56,4 \pm 6,7\%$ выделенных штаммов микроорганизмов [22].

Таким образом, микробный пейзаж желудка характеризуется не *геликабактериозом*, а *дисбактериозом*, причем выделенные бактерии представляют собой не *транзитную*, а *мукозную микрофлору* (М-микрофлору), обладающую адгезивностью, а в значительной части случаев – инвазивностью (в отличие от Нр) и патогенными свойствами, а, следовательно, способностью обусловить развитие воспалительно – язвенных поражений желудка и ДПК, наряду с Нр и независимо от них [23–25].

Следует, кроме того, заметить, что эффективность эрадикационной терапии не может служить доказательством исключительной роли Нр в развитии заболевания, так как при этом уничтожается вся бактериальная микрофлора, колонизирующая желудок, а не только Нр [22,23,25].

- Инфекционная концепция* происхождения ЯБ не может объяснить, почему при наличии в желудке Нр язва самопроизвольно рубцуются без всякого лечения через 4–5 недель? Почему при инфицировании желудка Нр образуется, как правило, одиночная язва, а не множественные эрозивно-язвенные повреждения, а течение ЯБ характеризуется сменой рецидивов и ремиссий? Опровергает этиологическую роль Нр при ЯБ и отсутствие существенных положительных сдвигов в ее распространенности в мире. Так, недавно один из наиболее убежденных адептов инфекционной (Нр) концепции происхождения ЯБ (И. В. Маев) в статье, посвященной современным тенденциям в изучении заболеваний желудка и ДПК, вынужден был признать: «Несмотря на уже многолетнюю активную борьбу с ... *Helicobacter pylori*-инфекцией, распространенность язвенной

болезни в нашей стране и в большинстве стран мира не снижается; стабильно высокой (на уровне 10%) остается и частота ее грозных осложнений (кровотечение, пенетрация, перфорация) [26].

Следовательно, проводившаяся на протяжении последних 20 лет активная антибактериальная терапия, направленная на уничтожение *Нр* и лечение ЯБ, оказалась безрезультатной!

Патогенез ЯБ

На протяжении почти полувека мы изучали патогенез ЯБ, рассматривая ее как общее заболевание с многообразным и сложным механизмом развития, – в противовес инфекционной концепции, которая считает, что ЯБ – это местный процесс, развивающийся в желудке и ДПК вследствие их контаминации *Нр* (D.Y. Grahan: «Язвенная болезнь должна рассматриваться, как местное проявление бактериальной инфекции – *Нр*») [26].

Мы считаем, что в патогенезе ЯБ принимают участие: генетические факторы (отягощенная по ЯБ наследственность); психоэмоциональный и психосоциальный стресс; иммунные нарушения; вегетативная дисфункция; оксидативный стресс и др.

1. *Наследственная предрасположенность к ЯБ* передается аутосомно-рецессивным путем. Описаны случаи семейного язвенного процесса, когда ЯБ страдало 5 поколений одной семьи, или болели мать и четверо ее сыновей, рожденных в двух браках, а также оба однояйцевых (монозиготных) близнеца [27].

Среди маркеров наследственной предрасположенности к ЯБ можно назвать: гиперпепсиногению-1 (риск повышается в 5–8 раз); дефицит альфа₁-антитрипсина (в 1,4–3 раза); увеличение массы обкладочных клеток желудочных желез (от 10–15 и до 40%); особый фенотип группы крови (по Levis); «несекреторный статус» (неспособность выделять со слюной агглютиногены крови системы АВН); особенности дерматоглифики на ладонях рук; наличие определенных антигенов гистосовместимости системы HLA (B₅, B₁₀, B₃₅) – иммуногенетический фактор и др. [28–30].

Генетическая детерминированность к ЯБ возникает только после достижения критического числа (порогового накопления) сочетанных наследственных признаков и указывает на повышенный риск развития ЯБ, а не на фатальную его неизбежность. По данным модельного анализа, развитие ЯБ связано с генетическими факторами в 39% случаев (в диапазоне от 32 до 47%) [29].

2. *Иммунные механизмы патогенеза ЯБ.* Изучив иммунный статус больных ЯБ, мы установили наличие у них *комбинированной формы вторичного иммунодефицита* с преимущественным угнетением Т-клеточного звена иммунитета, а также неэффективность процессов дезинтеграции микробного антигена в фагоцитирующих клетках [31].

3. *Важная роль в патогенезе ЯБ принадлежит психогенным факторам* (психоэмоциональный, психосоциальный стресс; тревога; психическая дезадаптация).

Приведенные бесспорные научные факты и аргументы дают достаточно оснований рассматривать ЯБ, как *идиопатическое, а не инфекционное заболевание*, этиология которого по-прежнему остается неизвестной [12,23, 25].

По мнению M.J. Blaser, «*Существует определенный баланс между негативным и позитивным действием Нр на человека*» [16].

Как известно, ЯБ страдает только человек, а число больных ЯБ и ее грозных осложнений (кровотечения; пенетрация язвы в соседние органы; перфорация в свободную брюшную полость) многократно возрастает во времена войн, экономической депрессии и т. п. [1,25,32,33].

Стрессовые состояния, вызванные неблагоприятными внешними воздействиями, служат важным «запускающим» фактором соматического заболевания (ЯБ), нарушая деятельность функциональных (регулирующих) систем организма. В этом смысле ЯБ с определенным основанием может быть причислена к психосоматическим заболеваниям, при которых повышается активность эмоциональных зон лимбико-ретикулярного комплекса, именуемого «висцеральным мозгом», с распространением на периферические органы, включая желудок и ДПК.

Нами было установлено, что у больных, склонных к развитию ЯБ, уже в детском возрасте нарушаются межличностные связи, наблюдается эмоциональная депривация, что проявляется в зрелые годы негибкостью реагирования на предъявляемые к ним требования, отсутствием навыков конкурентной борьбы. Мы выявили у больных ЯБ наличие различных психопатологических нарушений, включая психовегетативный синдром с превалированием астенодепрессивной симптоматики. [32].

Роль «*возмущающего фактора*» могут выполнять семейные и трудовые конфликты; внезапно возникшие материальные проблемы и т.п., а *выбор «органа-мишени»* (желудок, ДПК) определяется наследственной отягощенностью по ЯБ и наличием готовых биологических детерминант; реализация психосоматического заболевания осуществляется при участии личностного фактора [33].

В структуре личности больных ЯБ нами установлено преобладание циклоидных и эпилептоидных черт; реже встречались эмотивный и демонстративный (эмоционально неуравновешенный) типы. [32,33].

Важно подчеркнуть, что психосоматические заболевания развиваются в том органе или системе органов, которые представляются пациенту наиболее важными в жизнедеятельности организма. В.Х. Василенко утверждал: «*Одни люди «живут сердцем» и страдают стенокардией и инфарктом миокарда; другие – «живут желудком» и являются кандидатами на язвенную болезнь*» [1,2].

4. *Еще одним фактором патогенеза ЯБ является активация процессов свободнорадикального окисления липидов (оксидативный стресс).* Было установлено, что полиморфноядерные лейкоциты генерируют активные формы кислорода, гидролитические ферменты и бактерицидные белки. В механизме повреждающего действия продуктов СРОЛ на клеточные мембраны принимают участие процессы инактивации сульфгидрильных групп (SH) ферментов, гормонов и клеточных рецепторов, а также высвобождение тучными клетками гистамина и индукция различных клеточных мутаций (гено- и цитотоксическое действие) [34]. При иммунодефицитном состоянии, ишемии (гипоксии), воспалительном процессе, в том числе у больных с ЯБ, наблюдается избыточное образование продуктов СРОЛ (диеновые конъюгаты, малоновый диальдегид, гидроперекиси). Контроль за активностью процессов СРОЛ осуществляется факторами антиоксидантной защиты, обладающими цитопротективными свойствами. Однако при их функциональной недостаточности (депрессии) возникает *оксидативный стресс*, при котором продукты СРОЛ «атакуют» клеточные структуры с повреждением липидов, входящих в состав клеточных мембран, повышая их проницаемость и вызывая деструкцию клеток, тем самым способствуя

образованию язвенного дефекта в желудке или ДПК [34,35].

5. *К местным факторам патогенеза ЯБ мы относим:* а) нарушения регионарного кровотока в стенке желудка и ДПК, возникающие за счет повышения сосудистого тонуса, уменьшения притока артериальной крови и веностаза [34]; б) повышение желудочной секреции и ацидопептической активности желудочного сока; в) колонизацию желудка Нр и другой мукозной микрофлорой [25].

При этом необходимо отметить, что повышение ацидопептической активности желудочного сока – это *облигатный фактор патогенеза ЯБ («нет НСЛ – нет язвы»)*, а контаминация СОЖ и ДПК Нр – *факультативный*, так как ЯБ может развиваться и без всякого участия этой бактерии (Нр-негативная форма ЯБ) [12,25].

Многолетнее изучение проблемы ЯБ позволило нам разработать и обосновать оригинальную концепцию патогенеза и саногенеза ЯБ [25, 37] и концепцию взаимоотношений Нр-инфекции с организмом человека [38]. Однако в связи с ограниченным объемом журнальной статьи мы не смогли включить изложение этих концепций в ее текст. Интересующихся этими проблемами мы отсылаем к нашим публикациям прежних лет [25,36,37].

Клиническое течение ЯБ

По зрелом размышлении, мы решили отказаться от подробного изложения клинической картины ЯБ, поскольку она хорошо известна врачам. Мы упомянем кратко симптоматику ЯБ, но по другому поводу...

Сторонники концепции о ведущей роли Нр в этиологии и патогенезе ЯБ после того, как была доказана возможность развития заболевания без всякого участия Нр (Нр-негативная форма ЯБ), по-видимому, чтобы «сохранить лицо», предложили *расчлнить единую нозологическую форму (ЯБ) на 3 самостоятельных заболевания:*

1. Нр-ассоциированную ЯБ.
2. Идиопатическую ЯБ.
3. ЯБ, обусловленную приемом нестероидных противовоспалительных препаратов – НПВП [10, с. 127; 38].

Это абсурдное предложение вычлнить Нр-ассоциированную ЯБ от идиопатической ЯБ (с неизвестной этиологией) преследовало единственную цель: искусственным путем привести ее в соответствие с одним из трех требований «*триады Коха*»: «*Микроб-возбудитель должен быть всегда*

обнаружен в организме больного» (в данном случае при ЯБ) и ошибочным постулатом D.Y. Graham «*Нет Нр – нет ЯБ*».

Что касается эрозий и язв, образующихся в желудке и ДПК при длительном приеме НПВП, – то это вообще не ЯБ, а симптоматические лекарственные язвы с известной этиологией (НПВП) [23,39].

Идиопатическая ЯБ, как известно, характеризуется хроническим течением со сменой рецидивов и ремиссий; образованием одиночного, как правило, язвенного дефекта, локализованного чаще в ДПК, чем в желудке [23,25].

В то же время *эрозивно-язвенные повреждения в гастродуоденальной зоне при приеме НПВП* отличаются от ЯБ образованием множественных эрозий и язв, чаще в антральном отделе желудка, чем в ДПК, и имеют перманентное (непрерывное) прогрессирующее течение [39].

Наконец, так называемая (т.н.) *Нр-ассоциированная ЯБ*, как следует из представленных нами неопровержимых научных фактов и аргументов, не связана с контаминацией желудка Нр-инфекцией, как ее этиологическим фактором, а, следовательно, тоже *должна быть отнесена к идиопатической ЯБ* [12,23,25].

Лечение ЯБ

В основу терапевтических мероприятий при ЯБ до сих пор (увы!) положена ошибочная теория (концепция) о ведущей роли Нр в ее происхождении, рассматривающая ЯБ, как местный патологический процесс, обусловленный бактериальной

инфекцией (Нр) и ацидопептической агрессией. Выражением этой ошибочной концепции является еще один постулат D.Y. Graham: «*ЯБ должна рассматриваться, как местное проявление бактериальной инфекции (Нр)*» [23]. При этом полностью

игнорируется системный характер заболевания, а всем больным предлагается *стандартное лечение* препаратами, угнетающими кислотообразование в желудке (ингибиторы протонной помпы – ИПП), и комплексом антибактериальных средств для эрадикации Нр. Известный принцип отечественной медицины о необходимости индивидуализации лечения не учитывается (Г.А. Захарьин): «*Главное правило при назначении лечения... – соблюдение метода индивидуализирования*» [40].

Группа европейских гастроэнтерологов во главе с Р. Malfentheiner (ФРГ), начиная с 1997 года, публикует свои рекомендации по диагностике и стандартам лечения заболеваний, ассоциированных с Нр -инфекцией, получившие известность как «*Маастрихтский консенсус*». За прошедшие 20 лет было опубликовано 5 таких рекомендаций (МК – 1–5), которые обновляются примерно 1 раз в 4 года.

I. Для эрадикации Нр – инфекции все это время рекомендуются, в сущности, одни и те же препараты: в качестве антацидных средств используют в основном *ингибиторы протонной помпы* – ИПП (омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол, эзомепразол), а для уничтожения (эрадикации) Нр – антибактериальные средства (кларитромицин, амоксициллин, метронидазол и де-нол – висмута сульфат или субсалицилат). В «МК – 4» (2010) в связи с нарастающей с каждым годом резистентностью Нр к используемым для их эрадикации антибактериальным средствам был предложен *резервный антибиотик* – *левофлоксацин*, а для восстановления подавляемой антибиотиками эндосимбионтной микрофлоры кишечника – пробиотики и синбиотики [41,45].

Тем не менее резистентность Нр и других бактерий, колонизирующих желудок, к применяемым антибактериальным средствам по-прежнему продолжает нарастать и уже достигла критического уровня. Так, резистентность Нр к кларитромицину варьирует от 23,1 до 36,1 %; к амоксициллину – от 26 до 36,3 %; к метронидазолу – от 40,7 до 65 % [42–44].

Нам представляется, что главной причиной неуклонно растущей резистентности Нр к проводимому лечению являются просчеты авторов-составителей «МК», которые монополизировали право определять показания и методику эрадикационной терапии, провозгласив стратегию на тотальное уничтожение Нр- инфекции (*test and treat strategy*: выявлять и ликвидировать!) [41].

I. Необоснованно были расширены показания для эрадикации Нр за счет больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ); с синдромом функциональной (гастроудоденальной) диспепсии (СФД); перед началом курса лечения НПВП (больные ревматоидным артритом и др.) и даже здоровых- бактерионосителей («*по желанию пациента*»). И это несмотря на имеющиеся доказательства, что развитие этих болезней не связано с Нр- инфекцией. Сами авторы-составители были вынуждены в «МК – 4» (2010) признать:

1. «*Нр не влияют на тяжесть, частоту симптомов и эффективность лечения при ГЭРБ, а эпидемиологические исследования демонстрируют отрицательную корреляцию между распространением Нр и развитием ГЭРБ и аденокарциномы*

пищевода». Иначе говоря, после эрадикации Нр частота ГЭРБ и аденокарциномы пищевода возрастает (в 1,5–2 раза).

2. «*При синдроме функциональной диспепсии эрадикация Нр вызывает полное и длительное устранение симптомов у 1 из 12 пациентов*» (что составило 8,3 %). А согласно «Римским критериям», применение *placebo* при СФД эффективно в 20–40 % и более!

3. «*Эрадикация Нр не устраняет риска язвообразования при приеме НПВП*» [38,39]. Комментарии, как говорится, излишни...Что касается рекомендации проводить эрадикацию Нр у здоровых-бактерионосителей – «*по желанию пациента*», то мы полагаем, что возлагать решение вопроса о проведении курса эрадикационной терапии на людей, не имеющих медицинского образования, недопустимо. [41,45].

II. Авторы-составители «МК» произвольно установили *низкий рубеж эффективности* проводимой эрадикации – 80 %, допускающий выживание до 20 % Нр. Но очевидно, что выжившие 20 % Нр – это бактерии, приобретшие резистентность к действию применявшихся антибактериальных средств, и после уничтожения чувствительных к ним штаммов Нр дадут потомство, невосприимчивое к проводимому лечению!

III. Приверженность авторов «МК» на протяжении 20 лет к одним и тем же антибактериальным препаратом также способствует распространению резистентных штаммов Нр. [12,23,25].

Мы полагаем, что *консенсусы* (*consensus* – согласительное совещание) противоречат основным принципам медицины, основанной на доказательствах, поскольку не предусматривают использования таких важных элементов познания, как логика клинического мышления, анализ и синтез (обобщение) фактических данных и т.п. Врач становится не мыслящим самостоятельным исследователем, а простым техническим исполнителем предложенных рекомендаций, что в корне противоречит основным принципам врачебной деятельности [12,25].

Мы считаем, что лечение рецидива ЯБ, как системного заболевания, должно быть комплексным и индивидуализированным с воздействием на различные звенья патогенеза, которые были перечислены ранее, и *не приемлем единого для всех больных ЯБ стандартного лечения*, воздействующего исключительно на местные факторы патогенеза – ацидопептический (НСI) и инфекционный (Нр).

1. В комплекс лечебных мероприятий при лечении рецидива ЯБ мы включаем *ноотропил* (пиррацетам), обладающий совокупностью психо – нейро – и соматотропных эффектов, который способствует нормализации гастроудоденальной функциональной системы регуляции. При включении ноотропила в комплекс с «*тройной схемой*» эрадикации Нр и другой микрофлоры, колонизирующей желудок (ИПП+ кларитромицин – 500 мг.+ амоксицилин – 1000 мг.), уже через 3 недели отмечено рубцевание язвы у 93,5 % больных (в контроле – у 75,5 %; $p < 0.05$), а число рецидивов ЯБ в течение первого года после проведенного курса лечения с включением ноотропила снижается до 5 % (в контроле – 18,9 %; $p < 0,05$) [46].

Доза ноотропила: по 400 мг 3 раза/сут. в течение 3–4^х недель. Как показали наши исследования, ноотропил оказывает позитивное влияние на интегративную деятельность головного мозга и процессы передачи информации, восстанавливая механизмы управления и контроля. Основными фармакологическими эффектами ноотропила являются: нейрорегуляторный, нейродинамический, нейроанаболический и эуτροφический [46,47].

2. При выявлении у больных ЯБ психопатологических расстройств невротического уровня с депрессивным (у 76%) или ипохондрическим компонентом, возникших в результате психотравмирующего воздействия, а также при наличии эмоциональной дезадаптации, тревоги с последующими соматическими нарушениями, мы назначали *ципромил* (циталопрам) – сбалансированный антидепрессант, обладающий также анксиолитическим (противотревожным) и адаптационным эффектами. Доза: 20 мг/сут. в течение 4–6 недель.

Кроме того, мы использовали у этих больных методику *гештальт-психотерапии*, которая обеспечивает ликвидацию невротических расстройств, улучшение качества жизни и достижение личностной компенсации [32,33]. Для проведения сеансов гештальт-психотерапии мы приглашали психотерапевта.

3. Развитие ЯБ и ее рецидивов может зависеть также от состояния иммунной системы организма, – наличия синдрома иммунодефицита, протекающего в виде комбинированного поражения всех звеньев иммунной системы, особенно ее Т-клеточного звена. В этих случаях эффект достигается назначением иммуномодулирующих средств. Мы применяли *имунофан* в дозе 1 мл 0,005% раствора внутримышечно (10 инъекций) в чередовании с *тактивином* (1 мл 0,01% раствора подкожно, 10 инъекций) и в сочетании с приемом *олиговита*

(комплекс витаминов и микроэлементов – по 1 драже вечером – перед сном).

Сочетанное применение «*тройной схемы*» эрадикации Нр в комплексе с иммуномодуляторами обеспечило повышение эффекта эрадикации Нр с 55 до 84% ($p < 0,05$) и снижение числа рецидивов ЯБ в течение года с 33,6–42,1 до 12,5% ($p < 0,05$) [31].

4. Для снижения активности процессов СРОЛ и улучшения регионарного кровотока в стенке желудка мы использовали природный антиоксидант – *масло облепихи* (МО), в состав которого входят: каротин-А (провитамин А), каротиноиды (альфа-, бета- и гамма-каротин), ликопин и его производные, сумма токоферолов (витамин Е) и глицериды (олеиновая, линоленовая, пальметиновая и стеариновая кислоты). Доза МО: по 1 дес. ложке 3 раза/день за 30 мин. до еды; курс лечения – 20–25 дней.

По нашим данным, курс лечения МО достоверно снижает исходно избыточную активность процессов СРОЛ и повышает действие антиоксидантных систем. Кроме того, он восстанавливает нарушенную гемодинамику в стенке желудка, снижая повышенный сосудистый тонус, увеличивая приток артериальной крови и уменьшая венозный застой [34].

Современные возможности медикаментозного воздействия на наследственно – конституциональные факторы патогенеза ЯБ минимальны.

Заключая статью о современном состоянии учения о ЯБ, необходимо отметить, что *происхождение ЯБ (ее этиология) по-прежнему остается неизвестной*.

Эта во многом загадочная, своеобразная болезнь (*morbus sui generis*) требует дальнейшего всестороннего изучения и научного обоснования используемых для ее лечения новых, более эффективных терапевтических средств.

Литература

1. *Василенко В.Х.* Чего мы не знаем о язвенной болезни (пути изучения проблемы) / В кн.: Актуальные вопросы гастроэнтерологии. – М., 1970; вып.3: 3–17.
2. *Циммерман Я.С.* Проблема этиологии и патогенеза язвенной болезни: перечитывая В.Х.Василенко / *Клин. мед.*, 2011; 1: 14–19.
3. *Schwartz K.* Beitrage uber penetrierende Magen- and Jejunum-geschwure / *Klin. Chirurg*, 1910; 57: 96–128.
4. *Кончаловский М.П.* О язве желудка и двенадцатиперстной кишки (выступление в прениях) / *Тер. архив*, 1923; 6: 179.
5. *Cruveilhier J.* Anatomie pathol du corp. humain: 1830–1842 (приведено по Rutimejer).
6. *Губергриц М.М.* К клинике язвенной болезни (1949) / В кн: Избранные труды. – Киев, 1959: 337–352.
7. *Радбиль О.С.* Язвенная болезнь и ее лечение. – Казань, 1969.
8. *Warren J.R., Marshall B.J.* Unidentified curved bacilli in the stomach of patient with gastritis and peptic ulceration / *Lancet*, 1983; 1:1311–1315.
9. *Щербаков П.Л.* Эпидемиология инфекции *Helicobacter pylori* / *Российск. журнал гастроэнтерол, гепатол. и колопроктол.*, 1999; 2: 8–11.
10. *Исаков В.А., Домарадский И.В.* Хеликобактериоз – М., 2003.
11. *Сидоренко С.В.* Диагностика и лечение инфекций, вызываемых *Helicobacter pylori* / В кн.: Инфекции в амбулаторной практике. – М., 2002: 125–140.
12. *Циммерман Я.С.* Стойкие заблуждения современной гастроэнтерологии / *Клин. фармакол. и тер.*, 2016; 5: 5–12.
13. *Blaser M.J.* Ecology of *Helicobacter pylori* in the human stomach / *J. Clin. Investigat.*, 1997; 100(4): 759–762.
14. *Blaser M.J.* *Helicobacter pylori* are indigenous to the human stomach. Duodenal ulceration is due to changes in gastric microecology in the modern era / *Gut*, 1998; 43: 721–727.
15. *Blaser M.J.* *Helicobacter pylori*: Balance and imbalance / *Eur. J. Gastroenterol.*, 1998; 10: 15–18.
16. *Atherton J.C.* CagA, the cag pathogenicity island and *Helicobacter pylori* virulence / *Gut*, 1999; 44(3): 307–308.

17. Blaser M. J. Hypothesis: The changing relationships of *Helicobacter pylori* and humans: Implications for health and disease / J. Infect. Dis., 1999; 179(6): 1523–1530.
18. Graham D. Y. Campylobacter pylori and peptic ulcer disease / Gastroenterology, 1989; 96 (Suppl.): 615–625.
19. Morris A., Nickolson. J. Ingestion of Campylobacter pyloridis cause gastritis and raised fasting gastritis pH / Am. J. Gastroenterol., 1987; 82(3): 192–199.
20. Давыдовский И. В. Проблемы причинности в медицине. Этиология. – М., 1962.
21. Tytrat J. N. J. No *Helicobacter pylori*, no *Helicobacter pylori* associated peptic ulcer disease / Aliment. Pharmacol. Ther., 1995; 9 (Suppl.1): 52–54.
22. Циммерман Я. С., Захарова Ю. А., Ведерников В. Е. Сравнительная оценка диагностических тестов определения *Helicobacter pylori* и спектр мукозной микрофлоры желудка при гастрите и язвенной болезни / Клини. мед., 2013; 4: 42–48.
23. Циммерман Я. С. Этиология, патогенез и лечение язвенной болезни, ассоциированной с *Helicobacter pylori*-инфекцией: состояние проблемы и перспективы / Клини. мед., 2006; 3: 9–19.
24. Воробьев А. А. Предисловие. – В кн.: В. В. Чернин и соавт. «Язвенная болезнь, хронический гастрит и эзофагит в аспекте дисбактериоза эзофагогастроудуоденальной зоны» / – Тверь, 2004: 4–6.
25. Циммерман Я. С. Язвенная болезнь: актуальные проблемы этиологии, патогенеза, дифференцированного лечения / Клини. мед., 2012; 8: 11–18.
26. Маев И. В., Самсонов А. А., Андреев Н. Г., Андреев Д. Н. Важные практические результаты и современные тенденции в изучении заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки / Российск. журнал гастроэнтерол., гапатол. и колопроктол., 2012; 4: 17–27.
27. Циммерман Я. С., Зекцер М. А. О семейной предрасположенности к язвенной болезни / Клини. мед., 1968; 7: 77–80.
28. Циммерман Я. С., Оносова Е. А., Циммерман И. Я. Изучение генетических маркеров язвенной болезни двенадцатиперстной кишки / Клини. мед., 1989; 5: 73–77.
29. Горбатовский Я. А., Ешева Л. А., Филимонов С. Н. и др. Генетические маркеры у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки / Российск. журн. гастроэнтерол., гапатол. и колопроктол., 1998; 4: 24–27.
30. Saudocani P., Hein H. O., Gyntelber F. Genetic and lifestyle determinants of peptic ulcer: A study of 3387 men aged 34 to 74 years / Scand. J. Gastroenterol., 1999; 34: 12–17.
31. Циммерман Я. С., Михалева Е. Н. Состояние иммунной системы у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и влияние на нее современной терапии и иммуномодулирующих средств / Клини. мед., 2002; 1: 40–44.
32. Циммерман Я. С., Белоусов Ф. В., Трегубов Л. З. Состояние психической сферы больных язвенной болезнью / Клини. мед., 2004; 3: 37–42.
33. Циммерман Я. С., Белоусов Ф. В., Трегубов Л. З. Проблемы выбора «органа- мишени» в психосоматической медицине (на примере язвенной болезни двенадцатиперстной кишки) / Сибирск. журн. гастроэнтерол., гапатол., 2001; 12: 16–19.
34. Циммерман Я. С. Михайловская Л. В. Нарушение регионарного кровотока и активность процессов перекисного окисления липидов при рецидиве язвенной болезни и возможности их медикаментозной коррекции / Клини. мед., 1996; 4: 31–34.
35. Хуцишвили М. Б., Рапопорт С. И. Свободнорадикальные процессы и их роль в патогенезе некоторых заболеваний пищеварительной системы / Клини. мед., 2002; 10: 10–16.
36. Циммерман Я. С. Концепция патогенеза язвенной болезни (обоснование) / Клини. мед., 1994; 4: 65–67.
37. Циммерман Я. С., Зиннатуллин М. Р. Концепция взаимоотношений организма человека и *Helicobacter pylori* / Клини. мед., 1999; 2: 52–56.
38. Свистунов А. А., Осадчук М. А. Не ассоциированные с инфекцией *Helicobacter pylori* формы хронического гастрита, язвенной болезни и рака желудка / Клини. мед., 2017; 7: 594–598.
39. Циммерман Я. С., Циммерман И. Я. Гастроудуоденальные эрозивно- язвенные повреждения, индуцированные приемом нестероидных противовоспалительных препаратов / Клини. мед., 2008; 2: 8–14.
40. Захарьин Г. А. Клинические лекции и избранные статьи. – М., 1910.
41. Malfertheiner P., Megraud F., O' Morain C. et al. European Study Group Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht – 4; Florence consensus report / Gut, 2010; 61 (5): 647–664.
42. Мезро Ф. (Megraud F.) Резистентность *Helicobacter pylori* к антибиотикам – состояние проблемы и пути преодоления / Диагност. и леч. заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*: II Междунар. симп. – М., 1999: 15–16.
43. Realdi G., Dore M. P., Piana A. et al. Pretreatment antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* infection: Results of three randomized controlled studies / Helicobacter, 1999; 4: 106–112.
44. Кудрявцева Л. В., Исаков В. А. Резистентность *Helicobacter pylori* к амоксицилину, кларитромицину и метронидазолу в России и ее клиническое значение / Диагност. и леч. заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*: II Междунар. симп. – М., 1999: 17–18.
45. Циммерман Я. С. «Маастрихтский конценсус – 4»: основные положения и комментарии к ним / Клини. мед., 2012; 9: 28–34.
46. Циммерман Я. С., Щеткин Д. И. Пирацетам в комплексной терапии рецидива язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки / Клини. мед., 2002; 1: 48–53.
47. Циммерман Я. С., Щеткин Д. И. Клиническая фармакология ноотропных препаратов и возможности их применения в гастроэнтерологии / Клини. фармакол. и тер., 2002; 2: 70–73.

Reference

1. Vasilenko V. Kh. Chego my ne znaem o yazvennoi bolezni (puti izucheniya problemy). Aktual'nye voprosy gastroenterologii [Topical Issues of Gastroenterology]. Moscow, 1970, вып.3, pp. 3–17.
2. Tsimmerman Ya. S. Problema etiologii i patogenezaz yazvennoi bolezni: perechityvaya V. Kh Vasilenko. Klin. med. 2011;1:14–19.
3. Schwartz K. Beitrage uber penetrierende Magen- and Jejunal-geschwure. Klin. Chirurg, 1910;57:96–128.
4. Konchalovskii M. P. O yazve zheludka i dvenadsatiperstnoi kishki (vystuplenie v preniyakh). Ter. Arkhiv. 1923;6:179.
5. Cruveilhier J. Anatomie pathol du corp. humain: 1830–1842
6. Gubergrits M. M. K klinike yazvennoi bolezni [To the clinic of peptic ulcer (1949)] Izbrannye trudy. Kiev, 1959. pp. 337–352.
7. Radbil' O. S. Yazvennaya bolezni i ee lechenie. Kazan'. 1969. 324 p.

8. Warren J.R., Marshall B.J. Unidentified curved bacilli in the stomach of patient with gastritis and peptic ulceration. *Lancet*. 1983;1:1311–1315.
9. Shcherbakov P.L. Epidemiologiya infektsii *Helicobacter pylori*. Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii i koloproktologii. – The Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 1999;2:8–11.
10. Isakov V.A., Domaradskii I.V. Khelikobakterioz [Heliobacteriosis]. Moscow, 2003. 412 p.
11. Sidorenko S.V. Diagnostika i lechenie infektsii, vyzvaemykh *Helicobacter pylori*. Infektsii v ambulatornoi praktike. Moscow, 2002. pp. 125–140.
12. Tsimmerman Ya. S. Stoikie zabluzhdeniya sovremennoi gastroenterologii. *Klin. farmakol. i ter.* 2016;5:5–12.
13. Blaser M.J. Ecology of *Helicobacter pylori* in the human stomach. *J. Clin. Investigat.* 1997;100(4):759–762.
14. Blaser M.J. *Helicobacter pylori* are indigenous to the human stomach. Duodenal ulceration is due to changes in gastric microecology in the modern era. *Gut*. 1998;43:721–727.
15. Blaser M.J. *Helicobacter pylori*: Balance and imbalance. *Eur. J. Gastroenterol.* 1998;10:15–18.
16. Atherton J.C. CagA, the cag pathogenicity island and *Helicobacter pylori* virulence. *Gut*. 1999;44(3):307–308.
17. Blaser M.J. Hypothesis: The changing relationships of *Helicobacter pylori* and humans: Implications for health and disease. *J. Infect. Dis.* 1999;179(6):1523–1530.
18. Graham D.Y. Campylobacter pylori and peptic ulcer disease. *Gastroenterology*. 1989;96(Suppl.):615–625.
19. Morris A., Nickolson. J. Ingestion of Campylobacter pyloridis cause gastritis and raised fasting gastritis pH. *Am. J. Gastroenterol.* 1987;82(3):192–199.
20. Davydovskii I.V. Problemy prichinnosti v meditsine. Etiologiya [Problems of causality in medicine. Etiology]. Moscow, 1962. 176 p.
21. Tytrat J.N.J. No *Helicobacter pylori*, no *Helicobacter pylori* associated peptic ulcer disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1995;9(Suppl.1):52–54.
22. Tsimmerman Ya.S., Zakharova Yu.A., Vedernikov V.E. Svrniten' naya otsenka diagnosticheskikh testov opredeleniya *Helicobacter pylori* i spektr mukoznoi mikroflory zheludka pri gastrite i yazvennoi bolezni. *Klin. med.* 2013;4:42–48.
23. Tsimmerman Ya. S. Etiologiya, patogenez i lechenie yazvennoi bolezni, assotsirovannoi s *Helicobacter pylori*-infektsiei: sostoyanie problemy i perspektivy. *Klin. med.* 2006;3:9–19.
24. Vorob'ev A.A. Predislovie [Prefaces]. *Yazvennaya bolezni', khronicheskii gastrit i ezofagit v aspekte disbakterioza ezofagogastroduodenal'noi zony*. Tver', 2004. pp. 4–6.
25. Tsimmerman Ya. S. Yazvennaya bolezni': aktual'nye problemy etiologii, patogenez, differentsirovannogo lecheniya. *Klin. med.* 2012;8:11–18.
26. Maev I.V., Samsonov A.A., Andreev N.G., Andreev D.N. Vazhnye prakticheskie rezul'taty i sovremennye tendentsii v izuchenii zabolevaniy zheludka i dvenadtsatiperstnoi kishki. rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii – The Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2012;4:17–27.
27. Tsimmerman Ya.S., Zektser M.A. O semeinoy predraspolozhennosti k yazvennoi bolezni. *Klin. med.* 1968;7:77–80.
28. Tsimmerman Ya.S., Onosova E.A., Tsimmerman I. Ya. Izuchenie geneticheskikh markerov yazvennoi bolezni dvenadtsatiperstnoi kishki. *Klin. med.* 1989;5:73–77.
29. Gorbatovskii Ya.A., Eshva L.A., Filimonov S.N. et al. Geneticheskie markery u bol'nykh yazvennoi bolezni dvenadtsatiperstnoi kishki. Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii i koloproktologii – The Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 1998;4:24–27.
30. Saudocani P., Hein H.O., Gyntelber F. Genetic and lifestyle determinants of peptic ulcer: A study of 3387 men aged 34 to 74 years. *Scand. J. Gastroenterol.* 1999;34:12–17.
31. Tsimmerman Ya.S., Mikhaleva E.N. Sostoyanie immunnogo sistema u bol'nykh yazvennoi bolezni dvenadtsatiperstnoi kishki i vliyanie na nee sovremennoi terapii i immunomoduliruyushchikh sredstv. *Klin. med.* 2002;1:40–44.
32. Tsimmerman Ya.S., Belousov F.V., Tregubov L.Z. Sostoyanie psikhicheskoi sfery bol'nykh yazvennoi bolezni dvenadtsatiperstnoi kishki. *Klin. med.* 2004;3:37–42.
33. Tsimmerman Ya.S., Belousov F.V., Tregubov L.Z. Problemy vybora "organa-misheni" v psichosomaticheskoi meditsine (na primere yazvennoi bolezni dvenadtsatiperstnoi kishki). *Sibirsk. zhurn. gastroenterol., gepatol.* 2001;12:16–19.
34. Tsimmerman Ya. S. Mikhailovskaya L. V. Narushenie regional'nogo krovotoka i aktivnost' protsessov perekisnogo okisleniya lipidov pri retsidive yazvennoi bolezni i vozmozhnosti ikh medikamentoznoi korrektsii. *Klin. med.* 1996;4:31–34.
35. Khutsishvili M.B., Rapoport S.I. Svobodnoradikal'nye protsessy i ikh rol' v patogeneze nekotorykh zabolevaniy pishchevaritel'noi sistema. *Klin. med.* 2002;10:10–16.
36. Tsimmerman Ya. S. Kontseptsiya patogenez yazvennoi bolezni (obosnovanie). *Klin. med.* 1994;4:65–67.
37. Tsimmerman Ya. S., Zinnatullin M.R. Kontseptsiya vzaimootnoshenii organizma cheloveka i *Helicobacter pylori*. *Klin. med.* 1999;2:52–56.
38. Svistunov A.A., Osadchuk M.A. Ne assotsirovannyye s infektsiei *Helicobacter pylori* formy khronicheskogo gastrita, yazvennoi bolezni i raka zheludka. *Klin. med.* 2017;7:594–598.
39. Tsimmerman Ya. S., Tsimmerman I. Ya. Gastroduodenal'nye erozivno-yazvennye povrezhdeniya, indutsirovannyye priemom nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov. *Klin. med.* 2008;2:8–14.
40. Zakhar'in G.A. Klinicheskie lektsii i izbrannyye stat'i [Clinical lectures and selected articles]. Moscow, 1910. 312 p.
41. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. European Study Group Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht – 4; Florence consensus report. *Gut*. 2010;61(5):647–664.
42. Megro F. (Megraud F.) Rezistentnost' *Helicobacter pylori* k antibiotikam – sostoyanie problemy i puti preodoleniya. [*Helicobacter pylori* resistance to antibiotics – the state of the problem and ways to overcome it]. Diagnost. i lech. zabolevaniy, assotsirovannykh s *Helicobacter pylori*: II Mezhdunar. simp. [Proc. II Int. Symp. "Diagnosis and treatment of diseases associated with *Helicobacter pylori*"] Moscow, 1999. pp. 15–16.
43. Realdi G., Dore M.P., Piana A. et al. Pretreatment antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* infection: Results of three randomized controlled studies. *Helicobacter*. 1999;4:106–112.
44. Kudryavtseva L.V., Isakov V.A. Rezistentnost' *Helicobacter pylori* k amoksisillinu, klaritromitsinu i metronidazolu v Rossii i ee klinicheskoe znachenie [Resistance of *Helicobacter pylori* to amoxicillin, clarithromycin and metronidazole in Russia and its clinical significance]. Diagnost. i lech. zabolevaniy, assotsirovannykh s *Helicobacter pylori*: II Mezhdunar. simp. Moscow, 1999. pp. 17–18.
45. Tsimmerman Ya.S. "Maastrikhtskii kontsens – 4": osnovnye polozheniya i kommentarii k nim. *Klin. med.* 2012;9:28–34.
46. Tsimmerman Ya.S., Shchetkin D.I. Piratsetam v kompleksnoi terapii retsidiva yazvennoi bolezni zheludka i dvenadtsatiperstnoi kishki. *Klin. med.* 2002;1:48–53.
47. Tsimmerman Ya.S., Shchetkin D.I. Kinicheskaya farmakologiya nootropnykh preparatov i vozmozhnosti ikh primeneniya v gastroenterologii. *Klin. farmakol. i ter.* 2002;2:70–73.