

*Кравчук Э.С., Червинец Ю.В., Митропольская А.В., Зенкова М.О., Виноградова А.А.*  
**ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ЖЕЛУДКА. ИСТОРИЧЕСКИЙ  
РАКУРС**

*ФГБОУ ВО Тверской государственной медицинский университет Минздрава России*

**Резюме:** В данной статье описываются причины язвенной болезни желудка и влияние на ее развитие разных микроорганизмов желудочной микробиоты, в том числе *Helicobacter pylori*, а также различные подходы в истории лечения болезни.

**Ключевые слова:** язвенная болезнь желудка, мукозная микрофлора, *Helicobacter pylori*, микроорганизмы, нормомикробиоценоз.

**REASONS OF DEVELOPMENT OF GASTRIC ULCER. HISTORICAL ANGLE**

*Kravchuk E.S., Chervinets Yu.V., Mitropolskaya A.V., Zenkova M.O., Vinogradova A.A.*  
*Tver State Medical University*

**Abstract:** This article describes the causes of gastric ulcer and the influence on its development of various microorganisms of the gastric microbiota, including *Helicobacter pylori*, as well as various approaches in the history of treatment of the disease.

**Key words:** gastric ulcer, mucosal microflora, *Helicobacter pylori*, microorganisms, normomicrobiocenosis.

**Введение:** язвенная болезнь желудка (ЯБЖ) - распространённое заболевание во многих странах мира, в том числе и в России. Частота встречаемости язвенной болезни среди взрослого населения составляет 7-10%, заболеваемость в среднем приходится на возраст 20-50 лет. Однако, за последние 15-20 лет ЯБЖ занимает одно из ведущих мест в структуре заболеваемости детей разных возрастных групп. Исследования показывают, что этиологическими факторами развития данного заболевания, кроме наследственной предрасположенности, служат также: курение, нервно-психические стрессы, прием нестероидных противовоспалительных препаратов и др., что делает изучение данного заболевания особенно актуальным в современном мире[4]. Целью данной работы является анализ современных источников, литературы позволяющих определить последовательность выявления причин развития ЯБЖ с микробиологической стороны.

**Материалы и методы:** в ходе настоящего исследования были проанализированы данные литературы отечественных и зарубежных авторов за последние 15 лет, посвященные проблеме изменения микробиоты желудка как причины развития ЯБЖ.

**Результаты и их обсуждение.**

Язвенная болезнь — хроническое заболевание, характеризующееся частыми рецидивами в совокупности с возвратным эффектом, которое склонно прогрессировать, а также вызывать осложнения. Основной признак данного заболевания характеризуется образованием повреждения (язвы) в слизистой желудка или двенадцатиперстной кишки[5].

Причинами язвенной болезни могут стать экстремальные воздействия на организм человека, такие как: тяжелые психические переживания и стрессы, высокая нагрузка (подтверждено статистикой времен второй мировой войны). Также весомый вклад вносят местные неблагоприятные воздействия на желудок и недостатки в питании (слишком горячая пища, нерегулярность приема пищи, острая пища, алкоголь, никотин), особенности наследственного аппарата, преобладание парасимпатического тонуса, гипокинезии. Особую роль в развитии язвы желудка играет нарушение стабильности между защитными

механизмами органа и различными враждебными факторами. Поэтому желудок не может справиться с соляной кислотой и ферментами.

В настоящее время доказано пагубное влияние бактерии *Helicobacter pylori* (Hр) на развитие патологии желудка. Именно под её воздействием наблюдается повышение кислотности желудочного сока [5].

Впервые бактерия *Helicobacter pylori* была выделена в 1982 году Барри Маршаллом и Робинот Уорреном. Учёные прививали образцы биопсии в селективные среды и инкубировали в микроаэробных условиях. Но большое количество кампилобактеров в данных условиях погибало в течение 48 часов, чашки без видимого роста отбраковывались через 3 дня. В самом начале культуры примерно от 30 пациентов были отрицательными, но единственную из них инкубировали 5 дней, и колонии проявили свое действие. И уже при приведенных выше условиях микроорганизм выделили у 11 пациентов, его тщательно описали и назвали *Campylobacter pyloridis*, а на сегодняшний день он известен как *Helicobacter pylori*.

Сначала коллеги рассматривали клинические данные 25 пациентов, у которых была обнаружена *Helicobacter pylori*, и определяли, какие заболевания можно было обнаружить у этих больных. Зависимость устанавливалась очень сложно, так как далеко не для всех характерными заболеваниями были язвы или рак. Затем, с января по май 1982 года, было проведено слепое исследование 100 пациентов при участии независимого гастроэнтеролога, который выполнял эндоскопические исследования. Данные результаты уже подтвердили взаимосвязь бактерий с ЯБЖ.

В 1983 году ученые открыли сниженную резистентность микроорганизма *in vitro* к висмуту и метронидазолу.

В начале 1984 года доктору Маршаллу порекомендовали начать обследование 11 пациентов с серьезными осложнениями язвы двенадцатиперстной кишки. Ученый назначил курс лечения висмутом и метронидазолом. Это привело к уничтожению *Helicobacter pylori* у 9 испытуемых. У данной группы пациентов не было дальнейших рецидивов язвы и при применении циметидина [1].

К исследованиям ученых относились условно, но доктор Маршалл взял на себя функции испытуемого и выпил чистую живую культуру *Helicobacter pylori*. Так он заявил всему миру о своем открытии.

В дальнейшем учеными выяснилось, что, помимо Hр, в желудке здоровых людей обитает и другая мукозная микрофлора (М-микрофлора), обладающая адгезивностью и уреазной активностью; значительная часть из них характеризуется инвазивностью (в отличие от Hр) и вирулентностью [8]. Количество М-микрофлоры в желудке у здоровых людей достигает  $10^3$ — $10^4$  /мл. Только в 10% случаев среда в желудке оказалась стерильной [4,5]. По происхождению микрофлору желудка подразделяют на 2 типа: оральную-респираторную (тип 1) и фекальную (тип 2) [1]. Общее число видов микроорганизмов, колонизирующих желудок здоровых людей, составляет 10—14. Так, в желудке у здоровых лиц были обнаружены: стафилококки — в 61,1% (3,6 lg КОЕ/г), стрептококки — в 55,5% (4 lg КОЕ/г), Hр — в 44,4% (5,3 lg КОЕ/г), *Lactobacillus* — в 50% (3,2 lg КОЕ/г), коринебактерии — в 27,7%, *Bacillus* (2,9 lg КОЕ/г), грибы рода *Candida* (3,5 lg КОЕ/г), а также микрококки и энтеробактерии — в 22,2%, бактериоиды — в 16,7%, актиномицеты и нейссерии — в 5,5%. Все бактерии высевались в количестве от 2,77 до 5,12 lg КОЕ/г биоптата. Эти данные характеризовали нормомикробиоценоз мукозной микрофлоры эзофагогастроудоденальной зоны [6, 9, 10].

Колонизация слизистой оболочки желудка (СОЖ) *Helicobacter pylori* может стать причиной усиления действия факторов агрессии, таких как соляная кислота, пепсин, нарушение эвакуаторной деятельности желудка и др. и ослабления факторов защиты, к которым относится образование слизи, резистентность слизистой, регенерация эпителия, простагландины, кровоснабжение СОЖ, иммунная защита, выработка панкреатических бикарбонатов), что ведет к развитию ЯБЖ. Однако, к настоящему времени установлено, что

*H. pylori* заселяет желудочно-кишечный тракт у 30–90% населения земного шара, что составляет более 3,5 миллиарда человек. В разных регионах России микроорганизм выявляется у 80–100% взрослого населения, однако только 25% из них страдает различными эзофагогастроуденальными заболеваниями, включая эзофагит, хронический гастрит, язвенную болезнь и опухоли желудка. [7,10,9].

Нам представляется важным подчеркнуть, что у здоровых людей *Hp* обнаруживают в желудке только в сочетании с другими видами бактерий — в монокультуре их нет [1,8,10]. S. Roos и соавт. установили важный факт: им удалось идентифицировать новые виды *Lactobacillus*, колонизирующих желудок здорового человека (*L. gastricus*, *L. antri*, *L. kalixensis* и *L. ultenensis*), приспособившихся (подобно *Hp*) к существованию в кислой среде желудка. По новейшим данным, микрофлора слизистой оболочки желудка здоровых лиц представлена 128 флотипами [4,12,14]. Так вместе с хеликобактерией в желудочной среде адаптировались некоторые виды стафилококков, стрептококков, и поэтому микрофлора слизистой оболочки антрального отдела желудка у 80,3 % пациентов с признаками ЯБЖ в 66% случаев представлены бактерии семейства *Enterobacteriaceae*, в 47,2% - бактериоиды, 52,5 % - *Streptococcus*, в 48,1% - лактобациллы, в 44,3 % – дрожжевые грибы рода *Candida*, в 40,6% - микрококки, реже — коринебактерии (у 23,6%) и *Staphylococcus* (у 23,0 %), в 18,0 % – *H. pylori* с преобладанием ассоциаций (55,7 %), вейлонеллы (у 17%), бациллы (у 16%) и другие микроорганизмы (пептококки, псевдомонады, актиномицеты, гемофильные бактерии и др.). Количество микроорганизмов было в пределах 3,15–5,4 lg КОЕ/г биоптата [3,9,13].

Важно отметить, что *H. pylori* в монокультуре практически не встречались. Эти данные указывают на отчетливое снижение частоты встречаемости *Hp* в микробиоценозе в период обострения особенно эзофагита, хронического неатрофического гастрита, ЯБЖ и повышение при рецидиве язвенной болезни двенадцатиперстной кишки [3,9].

Уменьшение популяционного уровня хеликобактерий в биоценозе, с одной стороны, можно объяснить изменением среды обитания вследствие поражения слизистой оболочки, а с другой — антагонистическим влиянием активно размножающихся в этих условиях агрессивных условно патогенных представителей дисбиоза [11].

**Выводы:** Язвенная болезнь желудка - это широко распространённое хроническое заболевание, причины возникновения которого различны. Рецидив ЯБЖ сопровождается дисбактериозом с избыточным ростом М-микрофлоры, включающей микроорганизмы, обладающие ферментативными маркерами патогенности. Популяционный уровень *H. pylori* в составе дисбактериоза по сравнению с нормомикробиоценозом в большинстве случаев отчетливо уменьшается, а также маркеры патогенности значительно снижены по сравнению с таковыми для стафилококков, стрептококков, пептококков, псевдомонад и кандид. Ликвидация активности воспалительно-эрозивно-язвенного процесса сопровождается восстановлением нормомикробиоценоза мукозной микрофлоры эзофагогастроуденальной зоны. Это подтверждает, что *Helicobacter pylori* не является главной причиной развития язвенной болезни желудка.

#### Список литературы

1. Бондаренко В. М., Мацулевич Т. В. /Дисбактериоз кишечника как клиничко-лабораторный синдром: современное состояние проблемы. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014—С. 8-35.
2. Камышникова Л.А. Особенности диагностики и эпидемиологии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у стационарных больных / Л.А. Камышникова, А.Ю.Власюк, В.Ю.Власюк// Научный результат. Серия «Медицина и фармация». 2014 — №1. – С. 31 – 36.
3. Микробиота желудочно-кишечного тракта при хроническом гастрите: монография / под ред. А.Н.Суворова, В.П.Новиковой, И.Ю.Мельниковой. - СПб: ИнформМед, 2014. – 210 с.
4. Циммерман Я. С. Эубиоз и дисбиоз желудочно-кишечного тракта: мифы и реалии /Я.С.Циммерман// Клиническая медицина. 2013 - №1- С. 4 - 11

5. Патофизиология. Основные понятия. [Электронный ресурс]: учебное пособие/ Под ред. А.В. Ефремова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – с.220
6. Червинец В.М. Микробиоценоз эзофагогастродуоденальной зоны в отсутствие патологии и при воспалительно-эрозивно-язвенных ее поражениях. / В.М.Червинец, Ю.В. Червинец, Е.А.Беляева // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2016, - 126(2), - С.108-109
- 7.Чернин В.В. Дисбактериоз мукозной микрофлоры эзофагогастродуоденальнойзоны/ В.В.Чернин, В.М.Бондаренко, В.М.Червинец, С.Н.Базлов— М.: МИА, 2011. — 145 с.
- 8.Чернин В. В. Пути совершенствования антихеликобактерной терапии при лечении рецидива язвенной болезни/ В.В.Чернин, В.М.Бондаренко, В.М.Червинец // Альманах клинической медицины. 2006 —№14. – С. 157 – 160.
9. Чернин В.В., *Helicobacter pylori* как составная часть микробиоценозамукозной микрофлоры эзофагогастродуоденальнойзоны в норме и патологии/ В.В.Чернин, В.М.Бондаренко, В.М.Червинец, С.Н.Базлов// Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2011 - № 8.- С. 66-72 .
10. Bic E. et al. Molecular analysis of the bacterial microflora in the human stomach. / E.M. Bic, P.B. Eckfurg., S.R. Gill//Proc.Natl. Acad. Sci. USA 2016; C. 732—737
11. Earle KA. et al. Quantitative Imaging of Gut Microbiota Spatial Organization./ KA Earle, G. Billings, M. Sigal, JS Lichtman, GC Hansson, JE Elias // Cell Host Microbe. 2015;C. 478–488.
12. Hooi JKY et al. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis./ JKY Hooi, WY Lai, WK Ng, MMY Suen, FE Underwood, D Tanyingoh// Gastroenterology. 2017;C. 420–429.
13. Llorca L et al. Characterization of the Gastric Microbiota in a Pediatric Population According to *Helicobacter pylori* Status./ L. Llorca, G. Pérez-Pérez, P. Urruzuno, MJ Martinez, T. Iizumi, Z. Gao // *Pediatr Infect Dis J*.2017;C. 173–178.
14. Schulz C. *Helicobacter pylori* and Other GastricMicrobiota in Gastrointestinal Pathologies. / C. Schulz, K. Schütte, P. Malfertheiner.//*Dig Dis*. 2016;C.210–216.
15. Tan M. P. et al. Chronic *Helicobacter pylori* infection does not significantly alter the microbiota of the murine of the stomach. / M. P.Tan, M. Kaparacis, M. Galic // *Appl. Environ. Microbiol*. 2016; C. 1010— 1013.