

Л. И. Аруин

Качество заживления гастродуоденальных язв: функциональная морфология, роль методов патогенетической терапии*

Ключевые слова: субституция, locus minoris resistenciae, *H. pylori*, «Де-Нол», оценка качества заживления.

Василенко В. Х. принадлежит известный афоризм: «Язвы заживают при лечении, без лечения и вопреки лечению». Из этого следует, что терапия язвенной болезни это не только заживление язвы, но его качество. Клиническое выражение качества заживления — наличие или отсутствие рецидивов и осложнений болезни. Об актуальности этой проблемы свидетельствует не только то, что только в США ежегодно приходится оперировать почти 40 000 больных язвенной болезнью [1], но и высокая частота рецидивов у больных, которые подвергались лечению без эрадикации *H. pylori*. При язвах желудка в течение первого года она достигает 70 % [2], а при язвах двенадцатиперстной кишки — 85 % [3]. Эрадикация *H. pylori* снижает частоту рецидивов до 2–3,3 %, однако если эти проценты перевести в абсолютные цифры, с учетом того, что язвенной болезнью страдает около 10 % населения, картина получится впечатляющей.

Язвенная болезнь — хроническое рецидивирующее заболевание, поэтому в клиническом плане речь идет о рецидиве болезни, морфологический субстрат которого — язва, возникшая после фазы ремиссии. Чаще она образуется в рубце на месте зажившей язвы. В этом можно убедиться при изучении операционного материала. В зоне язв, в том числе язв, которые расценивались как острые (без язвенной болезни в анамнезе), при гистотопографическом исследовании можно найти морфологические признаки репаративной регенерации имевшейся раньше язвы. Следовательно, речь идет о том, что зажившая язва — это своего рода *locus minoris resistenciae*, поэтому так важно понимание того, что про-

исходит на месте бывшей язвы, в чем сущность и причина формирования такого *locus minoris resistenciae* — места пониженной сопротивляемости действию патогенных факторов.

Заживление язв — генетически запрограммированный репаративный процесс, который включает в себя воспаление, пролиферацию клеток, реэпителизацию, образование грануляционной ткани, синтез экстрацеллюлярного матрикса, ангиогенез и ремоделирование новообразованной ткани. Регулируют этот процесс многие сигнальные системы.

Термин «качество заживления язв желудка» для оценки морфологических изменений предложили А. Tarnawski и соавт. [4]. Они основывались на том, что на месте экспериментальных язв, которые макроскопически выглядят зажившими, слизистая оболочка не всегда восстанавливает ту структуру, которая была до повреждения. Следовательно, морфологическое качество заживления язв определяется состоянием репаративной регенерации. Понятно, что морфологическое качество заживления не равноценно качеству клиническому, в том числе и потому, что даже при высоком морфологическом качестве с полным восстановлением слизистой оболочки, если сохранится инфекция *H. pylori* и гиперсекреции кислоты, вероятность рецидива будет высокой. Тем не менее качество восстановления структуры слизистой оболочки рассматривают как наиболее важный показатель возможных рецидивов.

Репаративная регенерация

Со времен Р. Вирхова для характеристики репаративной регенерации используют такие понятия как *Restitutio ad integrum* — полное восста-

* Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, № 5, 2006, с. 40–49.

новление структуры и *Substitutio* — заживление с помощью рубца, который замещает утраченную ткань. Применительно к заживлению дефектов стенки желудка и двенадцатиперстной кишки субституция это не только рубец в регенерировавшей ткани, но и неполное восстановление утраченной слизистой оболочки. Так, на месте поврежденных специализированных (фундальных) желез тела желудка, вырабатывающих кислоту и пепсин, образуются более простые железы, секретирующие слизь. Это обозначает, что слизистая оболочка, хотя и регенерировала, но функционально-морфологического восстановления ее не произошло. Поэтому следовало бы расширить принятые в общей патологии критерии исходов репаративной регенерации и называть субституцией не только заживление с помощью рубца, но и формирование на месте повреждения ткани, не восстановившей полностью исходную структуру и функцию. Такое понятие о субституции (низком качестве заживления) применительно к гастродуоденальным язвам имеет особое значение. Дело в том, что в участках субституции снижена оксигенация ткани и обеспечение ее нутриентами, повышена проницаемость сосудов микроциркуляторного русла и вообще уменьшена резистентность слизистой оболочки (*locos minoris resistenciae*), что может играть важную роль в рецидивировании язв [5]. Таким образом, низкое морфологическое качество заживления язв отражает и низкое качество заживления в клиническом плане.

Идеальное качество заживления достигается с помощью реституции: ткань при этом становится такой же, какой она была до повреждения. В желудке и двенадцатиперстной кишке реституция возможна только при заживлении мелких и поверхностных дефектов. При так называемой быстрой реституции заживление поверхностных эрозий занимает всего несколько часов и происходит без усиления пролиферации, за счет распластывания и миграции зрелых высоко дифференцированных клеток из краев дефекта слизистой оболочки. Быструю реституцию описывают только в условиях эксперимента, однако признаки ее можно найти и в биопсийном материале при патологии человека.

Заживление язв желудка и двенадцатиперстной кишки сходно с заживлением ран вторичным натяжением и происходит с помощью грануляционной ткани. Однако заживление язв принципиально отличается от репаративной регенерации повреждений других органов: оно происходит в условиях действия на поверхность дефекта агрессивных факторов среды (кислоты

и пепсина). Поэтому ключевым элементом заживления гастродуоденальных повреждений является восстановление эпителиального покрова — реэпителизация. Все остальные процессы, которые участвуют в репаративной регенерации, могут состояться только тогда, когда внутренняя среда будет отделена восстановленным эпителием от агрессивного содержимого желудка. Без этого пока продолжается действие кислоты и пепсина на лишенную защитного барьера ткань, даже самый поверхностный дефект может стать глубоким, и заживление его займет значительно больше времени.

Реэпителизация

Быстрая реституция при заживлении язв, для которых характерно разрушение слизистой оболочки и ее мышечной пластинки, невозможна, и эпителизация дефекта осуществляется «классическим» путем — за счет пролиферации клеток генеративной зоны краев. Об этом свидетельствует резкое усиление синтеза ДНК в краях язв, о чем можно судить по большому количеству клеток, меченных радиоактивным тимидином.

Эпителий, который образуется в результате этого, быстро наползает на дно изъязвления. Это — выражение своего рода аварийной реакции, направленной на защиту денудированной ткани. Однако не полностью дифференцированный эпителий, который не секретирует муцин, даже если он закроет всю поверхность язвы, не обеспечивает полноценной защиты подлежащей ткани от повреждающего действия кислоты. Таким образом, если в биоптатах из рубца виден эпителий, не содержащий муцин, то это можно рассматривать как свидетельство низкого качества заживления. (Этот эпителий может быть разрушен кислотой, отсюда — опасность рецидива.)

По мнению А. Tarnawsky — автора термина «качество заживления» — для риска рецидива язвы качество важнее, чем скорость регенерации [6]. Это не так, потому что именно скорость регенерации и определяет качество заживления. Чем дольше язва не регенерирует, тем больше повреждается ее дно желудочным соком и тем хуже будет качество заживления. Поэтому главным препятствием полноценной репаративной регенерации следует считать задержку восстановления эпителиального покрова или его функциональную неполноценность. Из-за этого подлежащие ткани, лишенные защитного барьера, подвергаются повреждению агрессивными факторами желудочного сока. В то же время наличие поврежденной стромы создает препятствия росту эпителия (такой своего рода «порочный

круг»). Замедление эпителизации язв нельзя объяснить ослаблением регенерации эпителия. Результаты гистоавтордиографических исследований с ^3H -тимидином показали, что в краях язв, в том числе и тех, которые длительно не заживают, пролиферация усилена.

В связи с тем, что главной причиной повреждения регенерирующего эпителия служат кислота и пепсин, применение ингибиторов протонного насоса (ИПН) и блокаторов H_2 -рецепторов гистамина способствует быстрой пролиферации эпителия и обеспечивает возможности для последующей его дифференциации с выработкой муцинов, необходимых для защиты новообразованной слизистой оболочки.

Сразу после реэпителизации начинается формирование простых регенерирующих желез — тубулогенез, затем их дифференциация и восстановление структуры слизистой оболочки (ремоделирование). Пролиферативная активность эпителия на этом этапе регенерации снижается. В оптимальном варианте, слизистая оболочка станет такой же, какой она была и раньше. Следует отметить, что для простого тубулогенеза и даже для более сложной дифференциации желез совсем не обязательно закрытие всей площади повреждения. Этот процесс происходит в тех участках, где дно язвы успевает закрыть эпителий, — по периферии язвы.

Грануляционная ткань — формирование рубца

Качество заживления зависит от глубины повреждения стенки желудка или двенадцатиперстной кишки. При эрозиях, когда дефект ограничен слизистой оболочкой, качество заживления будет высоким. Если эпителизация задерживается, наступит углубление дефекта и повреждение *m. mucosae* — главный признак язв, позволяющий отличить их от эрозий. Ход репаративной регенерации в таких условиях принципиально меняется. Дно дефекта достигает подслизистой основы или собственных мышечных слоев. Здесь кислота и пепсин включают стереотипные реакции — некроз, воспаление, формирование грануляционной ткани и соединительнотканного рубца. Закончится это субституцией (в классическом значении термина), то есть более низким качеством заживления по сравнению с заживлением эрозий.

Значение повреждения *m. mucosae* для качества заживления не только в том, что оно неминуемо завершится образованием рубца. Важно и то, что *m. mucosae*, как всякая поврежденная мышца, при сокращении растягивает края де-

фекта и тем препятствует его контракции — необходимого условия заживления любой раны. К тому же поврежденная мышечная пластинка слизистой оболочки в краях язв срастается с собственным мышечным слоем. Приводит это к тому, что во время перистальтики края дефекта растягиваются, препятствуя его заживлению.

Качество заживления дефектов стенки желудка и двенадцатиперстной кишки во многом обусловлено динамикой эволюции грануляционной ткани.

Созревание ее возможно лишь тогда, когда она защищена от протеолитического повреждения желудочным соком. Наиболее полную защиту может обеспечить новообразованный эпителий. В свою очередь для миграции и дифференциации его требуется зрелая грануляционная ткань. Оптимальным исход репаративной регенерации будет лишь при синхронизации всех этих процессов. По-видимому, на это можно рассчитывать при заживлении острых язв, при котором наступит ремоделирование соединительной ткани с восстановлением подслизистой основы и собственной пластинки слизистой оболочки. Десинхронизация хода репаративных процессов в соединительной ткани и в эпителии служит ведущей причиной низкого качества заживления. Длительное повреждение грануляционной ткани кислотой ведет не только к торможению ее созревания, но и (в финале) к формированию грубого соединительно-тканного рубца. По периферии язвы происходит пролиферация фибробластов, они активно синтезируют коллаген 1 типа, что служит причиной образования рубца, выходящего за пределы проекции язвы. Все это — условия для низкого качества заживления и для последующего рецидивирования [7].

При язвенной болезни грануляционная ткань формируется в условиях, когда на ее поверхность действуют агрессивные факторы среды, что и определяет уникальные особенности ее структуры. Главная особенность — наличие в поверхностной части особой зоны, которую принято называть зоной фибриноидного некроза, хотя правильнее говорить не о фибриноидном некрозе, а о фибриноидном набухании [8]. Такой фибриноид в дне язв участвует в защите стенки желудка, лишенной слизистой оболочки, от протеолиза. Это вроде бы «полезное» свойство, но в то же время наличие фибриноида на поверхности дна язвы препятствует ее эпителизации.

При обработке ран, в том числе и длительно незаживающих, принято удалять некротические наложения. Это способствует эпителизации раневой поверхности и созреванию грануляцион-

ной ткани. Для того чтобы наступила полноценная эпителизация, дно гастродуоденальных язв так же должно быть свободным от некротических масс. В этом процессе принимает участие регенерирующий эпителий, который может подрастать под них, отслаивать и тем способствовать их отторжению. Как дно язвы освобождается от фибриноида — менее понятно. По-видимому, происходит это путем рассасывания или замещения грануляционной тканью. Во всяком случае по всей поверхности язвы одновременно произойти это не может. Отсутствие защитного слоя создало бы опасность углубления язвы. В оптимальном варианте это должно осуществляться постепенно: с периферии язвы к ее центру. Только при таких условиях грануляционная ткань, лишившаяся защиты фибриноидом, сможет подвергнуться эпителизации.

Потенциальную опасность «очищения» язвы, при котором исчезает фибриноид, который защищал ее дно от переваривания, можно уменьшить двумя путями.

Первый — снижение секреции кислоты с помощью ингибиторов протонного насоса. Это уменьшает повреждение как дна язвы, так и регенерирующего эпителия.

Второй путь — использование препаратов висмута. Как известно, висмут применяли для лечения язвенной болезни задолго до открытия *H. pylori*, основываясь на его способности создавать защитную пленку на поверхности язв. Гистохимически это продемонстрировали еще в 1982 г. J. Коо и соавт., которые вводили «Де-Нол» крысам с ацетатными язвами и в срезах с помощью реакции Castel выявляли висмут. На неповрежденной слизистой оболочке желудка как в контроле, так и вне язв висмут обнаружен не был. В то же время большое количество его было найдено в дне язв [9].

Пленка висмута трикалия дицитрата, образовавшаяся на поверхности язвенного дефекта, защищает грануляционную ткань от повреждений кислотой и тем самым создает условия для ее созревания и для реэпителизации. Эти условия в определенной мере аналогичны тем, которые создаются при оптимальном механизме регенерации ран — заживлении под струпом. Давно известно, что защищенная струпом грануляционная ткань лучше эпителизируется и ко времени отторжения струпа бывает уже закрыта дифференцированным эпидермисом. К сожалению, динамику заживления язвенных дефектов, укрытых висмутом трикалия дицитрата, не изучали, но вполне вероятно, что подобное происходит и при регенерации язв.

M.G. Moshal и соавт. установили, что при лечении «Де-Нол» больных дуоденальной язвой поврежденный эпителий двенадцатиперстной кишки восстанавливает свойственную ему ультраструктуру. В то же время даже при длительном лечении цимитидином нарушенная у таких больных ультраструктура клеток не восстанавливается. Наличием ультраструктурных изменений эпителия авторы объясняли большую частоту рецидивов язв у больных, лечившихся цимитидином, по сравнению с теми, кто принимал «Де-Нол» [10]. Работа была опубликована в 1979 г., когда еще не были известны антихеликобактерные свойства «Де-Нола». В настоящее время результаты этих исследований можно объяснить не столько тем, что «Де-Нол» сохраняет ультраструктуру дуоденоцитов (цитопротекция) и за счет этого препятствует рецидиву, сколько его влиянием на ведущий этиологический фактор язвенной болезни — *H. pylori*. При лечении цимитидином *H. pylori* персистируют, что служит причиной рецидивов язв и как одного из проявлений рецидива — повреждений дуоденального эпителия.

Роль инфекции *H. pylori*

И клинические наблюдения, и экспериментальные исследования свидетельствуют о том, что инфекция *H. pylori* не только принимает участие в ulcerogenezе, но и задерживает репарацию гастродуоденальных язв, тем самым снижает качество заживления и служит ведущей причиной рецидивов болезни [11]. Во многих экспериментах было установлено, что ацетатные язвы у инфицированных *H. pylori* крыс и японских мартышек заживают значительно медленнее, чем в контроле [12, 13]. Аналогичные результаты были получены и при язвах, которые вызвали с помощью ишемии/реперфузии желудка. Достоинство этой модели, делающей ее более адекватной патологии человека, в том, что вначале образуются эрозии, которые затем становятся язвами [14]. (При самой распространенной ацетатной модели Окабе сразу возникают пенетрирующие язвы.)

Большинство исследователей ограничивало наблюдение за инфицированными *H. pylori* животными с ацетатной язвой 3–4 неделями — временем, необходимым для ее заживления. Y. Keto и соавт., продлив сроки эксперимента до 6 месяцев, обнаружили, что у монгольских песчанок, инфицированных *H. pylori*, ацетатные язвы не только заживают медленнее, чем в контроле, но и могут рецидивировать после реинфекции *H. pylori* [15]. Важно отметить, что рецидивы

на месте заживших ацетатных язв возникали всего через 1 месяц после повторного заражения. В то же время у инфицированных *H. pylori* монгольских песчанок с интактным желудком язвы образуются не раньше, чем через 6 месяцев. Результаты этого очень интересного исследования свидетельствуют о роли субституции (низкого качества заживления) в рецидивировании язвенной болезни в условиях инфекции *H. pylori*. Рубцы на месте заживших язв при реинфекции оказались тем *locus minoris resistenciae*, который повреждается при повторном заражении.

Механизмы снижения качества заживления язв при инфекции *H. pylori*

H. pylori обладают способностью усиливать пролиферативную активность эпителия. Тем не менее язвы в условиях инфекции *H. pylori* заживают значительно медленнее, чем в контроле. Причины этого в настоящее время понятны и объясняются особенностями влияния бактерий на систему клеточного обновления при репаративной регенерации, исход которой определяет соотношение между новообразованием клеток и их гибелью. Все дело в том, что *H. pylori* стимулируют не только пролиферацию, но и апоптозы, и, усиливая гибель клеток в краях язв, тормозят заживление. Н. Li и соавт. вводили в желудок крыс *H. pylori*, а затем вызывали у них ацетатные язвы. Эти язвы заживали значительно медленнее, несмотря на такую же, как и в контрольной группе (язвы без *H. pylori*), усиленную пролиферацию [16]. Причиной служило то, что апоптозов и в краях язв, и в прилегающей неповрежденной слизистой оболочке у инфицированных животных оказалось намного больше, чем в контроле. Проллиферация в краях язв при инфекции *H. pylori* была увеличена на 40 %, а гибель клеток путем апоптоза — на 270 % (!) [17]. Но и это не все. В окружающей язву слизистой оболочке, где и образуются клетки, которые закрывают язвенный дефект, апоптозов при инфекции *H. pylori* было в 10 раз больше, чем делящихся клеток. Такое преобладание апоптозной активности над пролиферативной можно рассматривать как одну из ведущих причин, которая и определяет задержку репаративной регенерации.

Новообразованный эпителий в дне и краях язв обычно инфильтрирован нейтрофильными лейкоцитами. Лейкоциты за счет своих миелопероксидаз могут повреждать молодые клетки, нарушать их защитную функцию и быть тем самым одной из причин рецидива. Это подтверждают и клинические наблюдения, в которых установлено тесная связь между нейтрофильной инфильт-

рацией, качеством заживления и будущими рецидивами язвы [18].

Нейтрофильную реакцию на столь тяжелое повреждение ткани, которым является изъязвление, принято считать обычным ответом организма, своего рода демаркационным воспалением, особенно в тех условиях, когда на раневую поверхность действует желудочное содержимое. Трудно было ожидать, что *H. pylori* могут добавить что-либо существенное в эту стереотипную реакцию на столь сильный раздражитель. Поэтому очень интересными оказались исследования Т. Shimizu и соавт., которые сравнивали язвы желудка, ассоциированные с *H. pylori* и с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [19]. Оказалось, что при морфологически сходных язвах нейтрофильная инфильтрация их краев и новообразованного эпителия значительно выше при заживлении *H. pylori*-ассоциированных язв. Такие резкие отличия нельзя объяснить тем, что НПВП подавляют демаркационную воспалительную реакцию. Авторы показали, что при инфекции *H. pylori* в регенерирующем эпителии (так же, как и в эпителии неповрежденных отделов желудка) происходит экспрессия интерлейкина-8, который обладает хемотаксическими свойствами и поэтому привлекает лейкоциты.

Эпителий, который выстилает дно язв, может обеспечить полноценное восстановление слизистой оболочки только если он обладает определенными функциональными свойствами, в том числе и обусловленными функцией щелевидных межклеточных контактов. Судить об их состоянии можно по характеру специфических протеинов — коннексинов. Установлено, что *H. pylori* задерживают образование коннексина-32 в регенерирующем эпителии [20]. В контроле он появлялся на четвертый день после возникновения язв. Водный экстракт VacA+CagA- *H. pylori* задерживает его образование на три дня (обнаружен на 7-й день), VacA+CagA+ *H. pylori* — еще на три дня, до 10-го дня после создания ацетатной язвы. Такое замедленное формирование межклеточных контактов свидетельствует о том, что под влиянием *H. pylori* дольше сохраняется повышенная проницаемость эпителия со всеми ее последствиями.

В ответ на адгезию *H. pylori* в слизистой оболочке желудка усиливается экспрессия провоспалительных цитокинов, в том числе интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β). Т. Watanabe и соавт. выполнили очень интересное исследование, в котором установили участие этого провоспалительного цитокина в рецидивировании язв. У крыс вызы-

вали ацетатные язвы, и через 90 дней, убедившись с помощью специального гастроскопа в том, что язвы зажили, вводили внутривенно ИЛ-1 β [21]. Через 24 ч в поверхностных участках слизистой оболочки, расположенной на месте зажившей язвы, отмечена выраженная нейтрофильная инфильтрация. Еще через 24 ч (через 48 ч после инъекции ИЛ-1 β) в 80–100 % заживших язв возникли рецидивы. Оказалось, что введение экзогенного ИЛ-1 β приводит к увеличению концентрации эндогенного ИЛ-1 β и лейкоцитарной инфильтрации только в регенерировавшей слизистой оболочке (*locus minoris resistenciae!*). Вне рубца концентрация цитокинов была такой же, как в контроле. Найдены и источник ИЛ-1 β . Это — макрофаги, инфильтрирующие новообразованную слизистую оболочку. Способствуют повторным повреждениям адгезионные молекулы, которые вырабатывают эндотелиальные клетки и нейтрофильные лейкоциты. Важно, что нейтрофильная инфильтрация предшествует рецидиву, а нейтрализация лейкоцитов антисывороткой предотвращает рецидив после введения ИЛ-1 β . В инфильтрированных участках вначале разрушается эпителий и вскоре здесь образуется язва. По-видимому, в таком язвоченогенезе принимают участие обратная диффузия ионов водорода и нарушения микроциркуляции. Омепразол так же, как и эрадикация *H. pylori*, тормозит лейкоцитарную инфильтрацию, гиперэкспрессию адгезионных молекул, снижает продукцию эндогенных провоспалительных цитокинов и частоту рецидивов, вызванных введением ИЛ-1 β . Эффект омепразола можно устранить введением в просвет желудка HCl, и это свидетельствует о роли кислоты в стимуляции воспаления, которое и ведет к рецидиву язвы. Следует отметить, что кислота, которая принимает, как известно, участие в повреждениях слизистой оболочки желудка, сама по себе рецидив язвы вызывать не может.

Известно, что достаточная ингибиция кислоты предотвращает рецидивы язвенной болезни, несмотря на наличие инфекции *H. pylori*, которая сопровождается продукцией провоспалительных цитокинов, а эрадикация *H. pylori* может предотвратить рецидивы без ингибиции секреции кислоты. Таким образом, и кислота, и провоспалительные цитокины, индуцированные инфекцией, принимают участие в патогенезе рецидивов язв.

Инфекция *H. pylori* оказывает влияние и на коллагеногенез — процесс, непосредственно обеспечивающий качество рубца. Конечный результат его определяет соотношение между продук-

цией коллагена фибробластами и деградацией его с помощью матриксных металлопротеиназ (ММП). По данным Т. Yokoyama и соавт., *H. pylori* усиливают продукцию ММП-1 и тем самым, увеличивая разрушение коллагена, могут влиять на качество рубца [22]. Понятно, что *H. pylori* с фибробластами в дне язвы встретиться не могут из-за неподходящих для бактерий условий обитания. Однако стимулировать ММП могут не только сами *H. pylori*, но и их супернатант и даже среда, в которой *H. pylori* находились, что позволяет предположить их влияние на коллагеногенез. Несколько позже было установлено, что под влиянием *H. pylori* ММП начинает секретировать и эпителий желудка [23].

В процессах формирования грануляционной ткани, в том числе и грануляционной ткани гастродуоденальных язв, главное — новообразование кровеносных сосудов, обеспечивающих ее трофику. Ангиогенез необходим и для образования матриксного субстрата, который доставляет кислород и нутриенты регенерирующему эпителию [24]. Есть данные о том, что инфекция *H. pylori* нарушает неоангиогенез в заживающих язвах. Е. Gunawan и соавт. вводили окрашенную кармином желатину в нижнюю полую вену мышей с ацетатными язвами. У инфицированных *H. pylori* животных в дне и краях язв кровеносных сосудов оказалось значительно меньше, чем в контроле (язвы без *H. pylori*) [25]. Еще выразительнее такой дефицит кровоснабжения грануляционной ткани установлен при оценке клиренса водорода. К 2-й и 4-й неделям у контрольных мышей кровотоки восстановились, и язвы почти полностью зажили. У животных, инфицированных *H. pylori*, язвы в эти сроки сохранились, а кровотоки в дне их были в 4 раза меньше, чем в контроле [26]. На клиническом материале в биоптатах из заживших язв, которые в дальнейшем рецидивировали, найдено увеличение содержания эндотелина-1 и оксида азота. Это рассматривается как свидетельство роли нарушений микроциркуляции в рецидивах язвенной болезни [27].

Одной из причин нарушения микроциркуляции при инфекции *H. pylori* может служить формирование в микрососудах агрегатов кровяных пластинок, а затем пристеночных и обтурирующих тромбоцитарных тромбов. К тому же установлено, что, несмотря на отсутствие прямого повреждающего эффекта на эндотелий, *H. pylori* тормозят неоангиогенез, подавляют пролиферацию эндотелиальных клеток [28] и за счет этого замедляют заживление язвенных дефектов. У больных, инфицированных *H. pylori*, были обна-

ружены нарушения кровотока в краях артефициальных язв желудка (после эндоскопических резекций) [29].

Факторы роста

Репаративную регенерацию гастродуоденальных язв регулируют многие факторы роста. Ключевым считается эпидермальный фактор роста (ЭФР). Он обладает многими свойствами, необходимыми для обеспечения высокого качества заживления. ЭФР ингибирует секрецию HCl, предохраняет слизистую оболочку от острых повреждений и обеспечивает ее адаптацию при повреждениях желудка, стимулирует синтез ДНК и протеинов, ускоряет пролиферацию и миграцию эпителия [30].

Инфекция *H. pylori* способствует протеолитической деградации ЭФР, ингибирует его синтез и секрецию, снижает концентрацию в краях и дне язв и к тому же блокирует рецепторы в клетках-мишенях [31]. Эрадикация *H. pylori* вдвое повысила содержание ЭФР. Это сопровождалось ускоренным заживлением язв [32]. Эффект «Де-Нола» на состояние ЭФР не ограничивается эрадикацией *H. pylori* и устранением связанных с инфекцией последствий. Есть данные о том, что местное применение ЭФР заметно ускоряет заживление язв желудка [33]. В связи с этим представляется весьма интересной способность «Де-Нола» связывать ЭФР, а затем доставлять его в высоких концентрациях в дно язвы [34]. (Это, с определенными оговорками, уже на уровне идеи П. Эрлиха о «волшебной пуле» — доставка фактора роста к тому месту, где он нужен.)

Из всего этого следует, что своевременная эрадикация *H. pylori* — путь к ускорению регенерации и тем самым — к достижению высокого качества заживления.

Роль нестероидных противовоспалительных препаратов

НПВП замедляют репаративную регенерацию, задерживают восстановление слизистой оболочки, нарушают контракцию язвенных дефектов [35] и тормозят ангиогенез в грануляционной ткани [36, 37]. Происходит это главным образом за счет нарушения продукции простагландинов (ПГ), необходимых для репаративной регенерации [38]. Ежедневное в течение 4 недель введение крысам индометацина препятствовало заживлению ацетатных язв. Но если животным вводить ПГ — язвы заживут. Это можно рассматривать как доказательство роли дефицита ПГ в нарушении репаративной регенерации язв желудка. Однако синтез ПГ после отмены индоме-

тацина постепенно увеличивался до исходных значений, но язвы, несмотря на нормальный уровень ПГ в их краях и дне, не заживали до 12-й недели. Следовательно, нарушения продукции простагландинов — не единственная причина задержки репаративной регенерации язвенных дефектов. Препятствует хорошему заживлению нейтрофильная инфильтрация регенерирующего эпителия, нарушения ангиогенеза и развитие фиброза в дне таких «длительно незаживающих» язв [39].

В замедлении заживления язв желудка имеет значение не только то, что НПВП тормозят пролиферацию, но и то, что они резко усиливают апоптозную активность эпителия (индометацин — почти в 300 раз) [40].

В условиях эксперимента были установлены особенности сочетанного влияния НСПВ и *H. pylori* на качество заживления язв желудка. По данным Y. Keto и соавт., введение индометацина не сказывалось на времени заживления ацетатных язв у монгольских песчанок, но у инфицированных *H. pylori* язвы заживали значительно дольше. Более того, повторные введения индометацина в течение двух и четырех недель не вызывали рецидива уже заживших язв. Однако если индометацин получали инфицированные песчанки, у них всегда возникали рецидивы язв [15].

Роль курения

Известно, что у курящих больных язвы и заживают хуже, и чаще рецидивируют. Механизмы влияния курения на качество заживления язв изучили L. Ma и соавт. из Гонконга [41]. Они содержали крыс с ацетатными язвами по часу в день в специальных камерах, наполненных дымом сигарет «Кэмел» без фильтра. Пребывание в табачном дыму значительно задерживало заживление язв, тормозило пролиферацию эпителия и ангиогенез в грануляционной ткани и наряду с этим усиливало апоптоз эпителиоцитов. Одной из причин нарушения репаративной регенерации служит подавление синтеза ЭФР. Доказывалось это как уменьшением содержания ЭФР в крови и слизистой оболочке желудка, так и устранением последствий окуривания экзогенным ЭФР. Введение 10 и 20 мкг/кг в течение первых трех дней полностью восстанавливает нарушенное пассивным курением заживление язв.

Цитопротекция

В оптимальном варианте образовавшаяся на месте заживших язв слизистая оболочка должна восстановить свою структуру и функцию, в том

числе и функцию защиты от различных повреждений и тем самым — от рецидивов. Для обеспечения этой функции необходим эпителий, секретирующий слизь, хорошо развитые межклеточные контакты и строма, способная восстановить адекватное кровоснабжение. Защиту («цитопротекцию») рубца на месте язвы может предоставить как снижение агрессивности желудочного сока, так и повышение местной сопротивляемости восстановленной слизистой оболочки. Термин «цитопротекция» применяется не ко всем механизмам, которые участвуют в защите слизистой оболочки желудка от повреждений. Это понятие не относится к ингибции и нейтрализации кислоты, хотя такие действия и направлены на защиту от повреждений и ограничивают его только включением местных механизмов [42]. Главную роль в этой системе играют простагландины. Функции, которые они выполняют, чрезвычайно важны для обеспечения защиты слизистой оболочки желудка от различных повреждений. Простагландины стимулируют секрецию бикарбонатов и муцина, продукцию цАМФ, увеличивают кровоток, участвуют в формировании поверхностно активных фосфолипидов, ускоряют пролиферацию эпителия, стабилизируют лизосомы и клеточные мембраны, подавляют сокращение гладкомышечных клеток [43].

Особой формой цитопротекции является адаптивная цитопротекция [44]. Она принимает участие в поддержании гомеостаза слизистой оболочки желудка, которая постоянно подвергается потенциально опасным воздействиям. Выражением адаптивной цитопротекции служит способность слабых раздражителей предотвращать повреждения значительно более сильными раздражителями. Широко известный пример: введение в желудок крыс 20 % спирта предотвращает возникновение тяжелых некротических и геморрагических изменений, которые вызывает 96 % спирт [45]. Интересно, что адаптивная цитопротекция неспецифична: слабый раздражитель создает устойчивость к действию не только такого же, но и других сильных раздражителей. По данным К. Takeuchi и соавт., 20 мМ таурохолат устраняет тяжелые повреждения от последующего введения в желудок 60 % спирта в 150 мМ HCl [46].

Недавно S. Mise и соавт. значительно расширили представления об адаптивной цитопротекции [47]. Долгое время она считалась органспецифической реакцией: слабый раздражитель предотвращал повреждения того же органа. Оказалось, что диапазон возможностей адаптив-

ной цитопротекции значительно шире. Слабый (25 %) раствор спирта, введенный в желудок, защищает не только его слизистую оболочку от последующих повреждений 96 % спиртом, но и двенадцатиперстную кишку от повреждений, которые возникают в ней после подкожных инъекций ulcerогенного препарата — цистеамина. Кроме того, в работах по адаптивной цитопротекции оценивались только ее непосредственные проявления. S. Mise и соавт. показали, что «память желудка» (это термин создателя теории цитопротекции А. Robert [48]) значительно длиннее, чем считалось раньше. Однократное введение в желудок 25 % спирта обеспечивает его защиту от 96 % спирта на протяжении последующих 14 дней и на такое же время защищает двенадцатиперстную кишку от цистеамина. Такая непривычная адаптация связана с продолжающимся повышенным синтезом простагландинов. Судить об этом можно в частности по тому, что индометацин, введенный в любой точке эксперимента, блокирует синтез простагландинов и отключает «память желудка». После этого слабые раздражители утрачивают способность к предотвращению тяжелых некрозов и геморрагий слизистой оболочки после введения сильных раздражителей.

Повышение эффективности механизмов цитопротекции способствует защите восстановленной на месте язвы слизистой оболочки и за счет этого — повышению качества заживления язв. В этом плане полезно учитывать особенности влияния на цитопротекцию некоторых лекарственных препаратов. Свойствами цитопротектора обладает в частности коллоидный субцитрат висмута. Выражается это в его способности к защите слизистой оболочки желудка от повреждающего действия этанола. D. W. Hall и W. E. van den Noven вводили в желудок крыс 120 мг/кг коллоидного субцитрата висмута, а через 1 час — 1 мл 100 % спирта. У всех животных контрольной группы спирт вызвал геморрагии и некрозы слизистой оболочки. В то же время у крыс, получавших коллоидный субцитрат висмута, макроскопические изменения желудка отсутствовали. Через 1 ч после введения спирта в обеих группах световая и электронная микроскопия выявила повреждения поверхностного эпителия, а в контрольной группе и эпителия более глубоких участков. У крыс, которым был предварительно введен коллоидный субцитрат висмута, эпителий здесь сохранил свое строение. Эта способность «Де-Нола» защищать расположенный в глубине эпителий представляется важной, т. к. он относится к генеративной зоне,

повреждения которой всегда опасны. Через 6 часов у крыс контрольной группы повреждения эпителия сохранялись, у крыс, получавших «Де-Нол», нормальная структура покровно-язвочного эпителия была полностью восстановлена [49]. Способность «Де-Нола» предохранять слизистую оболочку желудка от повреждения абсолютным спиртом, а также аспирином оказалась соответственно в 2 и 7 раз более высокой, чем сукралфата [50]. Объясняют это не только свойствами самих молекул висмута, но и особенностями структуры коллоидного субцитрата. О цитопротективных свойствах «Де-Нола» свидетельствуют и результаты, полученные при исследовании клинического материала. В биоптатах из краев дуоденальных язв как до, так и после лечения блокаторами H_2 -рецепторов гистамина, отмечена неравномерность толщины и нарушение структуры гликокаликса. В то же время лечение коллоидным субцитратом висмута привело к полной нормализации гликокаликса [51]. Участие «Де-Нола» в адаптивной цитопротекции связано с тем, что он увеличивает синтез и секрецию простагландинов [52].

О влиянии цитопротекции на качество заживления свидетельствуют недавно опубликованные наблюдения J. M. Si и соавт., которые лечили больных язвенной болезнью лансопразолом и тепретом [53]. Тепретон обладает цитопротективными свойствами: увеличивает продукцию простагландинов, секрецию муцина и бикарбонатов, ускоряет заживление эрозий, препятствует развитию повреждений слизистой оболочки желудка после введения спирта или аспирина, улучшает микроциркуляцию. Сочетание ингибиции кислоты и усиления цитопротекции привело к более высокому качеству заживления: быстрее формировался белый рубец и, по данным эндоскопической ультрасонографии, — значительно уменьшился объем гипохрогенной зоны.

Оценка морфологического качества заживления язв

A. Tarnawski (автор термина) к признакам низкого качества заживления относил истончение слизистой оболочки с кистовидным расширением новообразованных желез. Однако понятие «истончение» не учитывает структуру регенерировавшей слизистой оболочки. Что касается кистовидного расширения желез, то оно характеризует особенности заживления ацетатных язв у крыс. На клиническом материале кисты в заживших язвах встречаются редко и диагностического (как и прогностического) значения не имеют.

Морфологическое качество заживления гастродуоденальных язв человека характеризуют:

- 1) полнота восстановления специализированных желез;
- 2) нейтрофильная инфильтрация эпителия;
- 3) фиброз собственной пластинки слизистой оболочки;
- 4) фиброз подслизистой основы и мышечных слоев;
- 5) срастание собственного мышечного слоя с мышечной пластинкой слизистой оболочки;
- 6) артерииты, флебиты и невриты.

Оценить все эти признаки качества заживления язв наиболее полно можно при изучении операционного материала. Очевидно, что значение такого исследования может быть только познавательным и никак не диагностическим.

Полезную информацию о качестве заживления дает эндоскопия, при которой можно оценить вид рубца, образовавшегося на месте язвы.

Эндоскопически различают красный рубец с зернистой поверхностью (S1) и белый с гладкой поверхностью (S2). Рубец S1 гистологически соответствует эпителизированной грануляционной ткани с малым количеством желез. В рубце S2 — эпителий зрелый, а в самой регенерировавшей слизистой оболочке видны сформированные железы [54]. N. Sakaki и соавт. выделяют три вида рубца: Sa — с центральным углублением, Sb — с грубозернистой и Sc — с мелкозернистой поверхностью. Рубец Sc расценивается как свидетельство высокого качества заживления. И действительно, у 94 % больных после удачной эрадикации *H. pylori* имелись рубцы Sc, в то же время среди тех, у кого, несмотря на лечение, *H. pylori* сохранились, рубцы Sc были найдены только у 10 % больных (Sa — у 38 % и Sb — у 28 %). Важно, что у пациентов с рубцами Sc рецидивов язвенной болезни не было вообще, при рубцах Sa они возникли в 100 %, при рубцах Sb — в 88 % [55]. S. A. Pan и соавт. также установили связь между видом рубца и прогнозом. По их данным, после лечения «Де-Нолом» рубец S2 сформировался у 60 % больных с зажившей язвой, после лечения цимитидином — только в 30,9 %. Но самое главное — эти показатели коррелировали с частотой рецидивов, то есть с клиническим качеством заживления. Через 3 месяца после лечения «Де-Нолом» рецидивы язвенной болезни возникли всего в 3,45 %, а после лечения цимитидином — в 20 % [56].

О качестве заживления можно судить и при изучении биопсийного материала, полученного из рубцов. Наличие не полностью дифференцированного эпителия, не содержащего муцин —

гистологический признак низкого качества. О высоком качестве свидетельствует высокий поверхностный и ямочный эпителий, который содержит в апикальной части ШИК-положительную слизь и восстановившие свою структуру желудочные железы. Наиболее устойчивым к пептическому протеолизу является эпителий, содержащий, помимо нейтральных гликопротеинов, кислые гликозаминогликаны. (Конечно, в таких случаях нужна дифференциальная диагностика с неполной кишечной метаплазией.)

Заключение

Язвы желудка и двенадцатиперстной кишки заживают при использовании многих лекарственных препаратов и даже без лечения. Но в клиническом плане важно качество их заживления, которое выражается отсутствием или наличием рецидивов болезни и их частотой. Рецидивы возникают, как правило, на месте зажившей язвы — своеобразном *locus minoris resistentiae*. Состояние рубца на месте зажившей язвы — «морфологического качества заживления», по А. Taganowsky, определяет полнота репаративной регенерации. Ключевым элементом заживления является реэпителизация. Все остальные процессы, которые участвуют в репаративной регенерации, могут состояться только тогда, когда внутренняя среда будет отделена восстановленным эпителием от агрессивного содержимого желудка. Регенерирующий эпителий не секретит муцин и может повреждаться кислотой и пепсином. В том же направлении действует инфекция *H. pylori*, которая увеличивает гибель эпителиоцитов путем апоптоза. Подавление секреции кислоты и эрадикация *H. pylori* — условие эпителизации язв и ремоделирования слизистой оболочки.

Качество заживления дефектов стенки желудка и двенадцатиперстной кишки обусловлено эволюцией грануляционной ткани. Главная ее особенность — наличие зоны фибриноидного некроза (фибриноида). Фибриноид участвует в защите стенки желудка, лишенной слизистой оболочки, от протеолиза, но наряду с этим препят-

ствует эпителизации. Потенциальную опасность «очищения» язвы, при котором не станет фибриноида, можно уменьшить двумя путями. Первый — снижение секреции кислоты, которое уменьшит повреждение как дна язвы, так и регенерирующего эпителия. Второй путь — препараты висмута. «Де-Нол» концентрируется в дне язв, образует пленку, которая защищает грануляционную ткань от повреждений и тем самым обеспечивает условия и для ее созревания, и для реэпителизации. Эти условия аналогичны тем, которые бывают при оптимальном механизме регенерации ран — заживлении под струпом. При формировании грануляционной ткани главное — новообразование кровеносных сосудов, обеспечивающих ее трофику, образование матриксного субстрата, который доставляет кислород и нутриенты регенерирующему эпителию. Инфекция *H. pylori* и нестероидные противовоспалительные препараты нарушают неоангиогенез и снижают качество заживления. Ключевым фактором роста, регулирующим репаративную регенерацию язв, является эпидермальный фактор роста (ЭФР). Инфекция *H. pylori* способствует протеолитической деградации ЭФР, ингибирует его синтез и секрецию, снижает концентрацию в краях и дне язв. Эрадикация *H. pylori* вдвое повышает содержание ЭФР и ускоряет заживление язв. Эффект «Де-Нола» на ЭФР не ограничивается эрадикацией *H. pylori*. «Де-Нол» связывает, а затем доставляет ЭФР в высоких концентрациях в дно язвы.

Морфологическое качество заживления гастродуоденальных язв человека характеризуют: полнота восстановления специализированных желез, нейтрофильная инфильтрация эпителия, фиброз собственной пластинки слизистой оболочки, подслизистой основы и мышечных слоев, срастание собственного мышечного слоя с мышечной пластинкой слизистой оболочки, артерииты, флебиты и невриты. Полезную информацию о качестве заживления дает эндоскопия, при которой можно оценить вид рубца, образовавшегося на месте язвы. При белых рубцах рецидивы возникают значительно реже, чем при красных.

Статья предоставлена
Представительством «Астеллас Фарма Юроп Б.В.» в Украине

Список літератури

1. Towfigh S, Chandler C, Hines O.J. et al. Outcomes from peptic ulcer surgery have not benefited from advances in medical therapy // *Am. Surg.* — 2002. — Vol. 68. — P. 385—389.
2. Mones J, Rodrigo L, Sancho F. et al. Helicobacter pylori eradication versus one-year maintenance therapy: effect on relapse and gastritis outcome // *Rev. Esp. Enferm. Dig.* — 2001. — Vol. 93. — P. 372—389.
3. Hentschel E, Brandstatter G, Dragosics B. et al. Effect of ranitidine and amoxicillin plus metronidazole on the eradication of Helicobacter pylori and the recurrence of duodenal ulcer // *N. Engl. J. Med.* — 1993. — Vol. 328. — P. 308—312.
4. Tarnawski A, Stachura J, Krause W.J. et al. Quality of gastric ulcer healing: a new emerging concept // *J. Clin. Gastroenterol.* — 1991. — Vol. 13. — S42—S47.
5. Ishimori A, Kawakami K, Inoue S. et al. Predictors of relapse in peptic ulcer // *Hepatogastroenterol.* — 1992. — Vol. 39. — P. 396—399.
6. Tarnawski A, Tanoue K, Santos A.M., Sarfeh I.J. Cellular and molecular mechanisms of gastric ulcer healing. Is the quality of mucosal scar affected by treatment? // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1995. — Vol. 210 (suppl.). — P. 9—14.
7. Shiann P, Liao C, Chen S.H. Histological maturity of healed duodenal ulcers and ulcer recurrence after treatment with colloidal bismuth subcitrate or cimetidine // *Gastroenterology.* — 1991. — Vol. 101. — P. 1187—1191.
8. Schechter A.B., Aruin L.J., Milovanova S.P., Gorodinskaja V.S. Characterization of granulation and cicatricial tissue of chronic gastric ulcer. A light and electron microscopic investigation // *Zentralbl. Pathol.* — 1993. — Bd. 139. — S. 17—24.
9. Koo J., Ho J., Lam S.K. et al. Selective coating of gastric ulcer by tripotassium dicitrate bismuthate in the rat // *Gastroenterology.* — 1982. — Vol. 82 (5 Pt 1). — P. 864—870.
10. Moshal M.G., Gregory M.A., Pillay C., Spitaels J.M. Does the duodenal cell ever return to normal? A comparison between treatment with cimetidine and denol // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1979. — Vol. 54 (suppl.). — P. 48—51.
11. Kubota T, Nasu M. Helicobacter pylori infection delays the healing of acetic acid-induced gastric ulcer in Japanese monkeys // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 1996. — Vol. 11. — P. 1097—1102.
12. Brzozowski T, Konturek P.C., Konturek S.J. et al. Water extracts of helicobacter pylori delay healing of chronic gastric ulcers in rats: role of cytokines and gastrin-somatostatin link // *Digestion.* — 1999. — Vol. 60. — P. 22—33.
13. Tatsuta M, Iishi H, Yokota Y. Effects of Helicobacter pylori infection on healing and recurrence of gastric ulcers // *Am. J. Gastroenterol.* — 1995. — Vol. 90. — P. 406—410.
14. Konturek S.J., Brzozowski T, Konturek P.C. et al. Helicobacter pylori infection delays healing of ischaemia-reperfusion induced gastric ulcerations: new animal model for studying pathogenesis and therapy of H. pylori infection // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2000. — Vol. 12. — P. 1299—1313.
15. Keto Y, Ebata M, Tomita K. et al. Influence of Helicobacter pylori infection on healing and relapse of acetic acid ulcers in Mongolian gerbils // *Dig. Dis. Sci.* — 2002. — Vol. 47. — P. 837—849.
16. Li H, Kalies I, Mellgard B, Helander H.F. A rat model of chronic Helicobacter pylori infection. Studies of epithelial cell turnover and gastric ulcer healing // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1998. — Vol. 33. — P. 370—378.
17. Li H, Mellgard B, Helander H. Inoculation of VacA- and CagA-Helicobacter pylori delays gastric ulcer healing in rat // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1997. — Vol. 32. — P. 439—444.
18. Arakawa T, Watanabe T, Fukuda T. et al. Ulcer recurrence: cytokines and inflammatory response-dependent process // *Dig. Dis. Sci.* — 1998. — Vol. 43 (suppl. 9). — P. 61S—66S.
19. Shimizu T, Kusugami K, Ina K. et al. Helicobacter pylori-associated gastric ulcer exhibits enhanced mucosal chemokine activity at the ulcer site // *Digestion.* — 2000. — Vol. 62. — P. 87—94.
20. Mine T, Endo C, Kushima R. et al. The effects of water extracts of CagA positive or negative Helicobacter pylori on proliferation, apoptosis and connexin formation in acetic acid-induced gastric ulcer of rats // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2000. — Vol. 14. — (s1), P. 199—204.
21. Watanabe T, Higuchi K, Tominaga K. et al. Acid regulates inflammatory response in a rat model of induction of gastric ulcer recurrence by interleukin 1beta // *Gut.* — 2001. — Vol. 48. — P. 774—781.
22. Yokoyama T, Otani Y, Kurihara N. et al. Matrix metalloproteinase expression in cultured human gastric wall fibroblasts — interactions with Helicobacter pylori isolated from patients with ulcers // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2000. — Vol. 14 (s1). — P. 193—198.
23. Gooz M, Gooz P, Smolka A.J. Epithelial and bacterial metalloproteinases and their inhibitors in H. pylori infection of human gastric cells // *AJP.* — 2001. — Vol. 281. — P. G823—G832.
24. Tarnawski A.S. Cellular and molecular mechanisms of gastrointestinal ulcer healing // *Dig. Dis. Sci.* — 2005. — Vol. 50. — Suppl. 1. — S24—33.
25. Gunawan E, Tsuji S, Tsujii M. et al. Influences of Helicobacter pylori on gastric angiogenesis and ulcer healing in mice // *J. Gastroenterol. Hepatology.* — 2002. — Vol. 17. — P. 960—965.
26. Konturek P.C., Brzozowski T, Konturek S.J. et al. Mouse model of helicobacter pylori infection: studies of gastric function and ulcer healing // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 1999. — Vol. 13. — P. 333—346.
27. Akimoto M, Hashimoto H, Shigemoto M, Yokoyama I. Relationship between recurrence of gastric ulcer and the microcirculation // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 1998. — Vol. 31 (suppl. 1). — P. S507—508.
28. Kalia N, Jones C, Bardhan D.K. et al. Effects of genotypically different strains of Helicobacter pylori on human microvascular endothelial cells in vitro // *Dig. Dis. Sci.* — 2001. — Vol. 46. — P. 54—61.
29. Adachi K, Suetsugu H, Moriyama N. et al. Influence of Helicobacter pylori infection and cetraxate on gastric mucosal blood flow during healing of endoscopic mucosal resection-induced ulcers // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2001. — Vol. 16. — P. 1211—1216.
30. Pai R, Tarnawski A. Signal transduction cascades triggered by EGF receptor activation // *Dig. Dis. Sci.* — 1998. — Vol. 43. — Suppl.—S14—22.
31. Russo F, Messa C, Amati L. et al. The influence of Helicobacter pylori eradication on the gastric mucosal content of epidermal growth factor, transforming growth factor-alpha, and their common receptor // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1998. — Vol. 33. — P. 271—275.
32. Marcinkiewicz M, Van Der Linden B, Peura D.A. et al. Impact of Helicobacter pylori colonization immunoreactive epidermal growth factor and transforming growth factor-alpha in gastric juice. Its potential pathogenetic implications // *Dig. Dis. Sci.* — 1996. — Vol. 41. — P. 2150—2155.
33. Brzozowski T, Konturek P.C., Konturek S.J. et al. Effect of local application of growth factors on gastric ulcer healing and mucosal expression of cyclooxygenase-1 and -2 // *Digestion.* — 2001. — Vol. 64. — P. 15—29.
34. Konturek S.J., Dembinski A., Warzecha Z. et al. Epidermal growth factor (EGF) in the gastroprotective and ulcer healing actions of colloidal bismuth subcitrate (De-Nol) in rats // *Gut.* — 1988. — Vol. 29. — P. 894—902.
35. Penney A.G., Andrews F.J., O'Brien P.E. Effects of misoprostol on delayed ulcer healing induced by aspirin // *Dig. Dis. Sci.* — 1994. — Vol. 39. — P. 934—939.
36. Pearce H.R., Kalia N., Bardhan K.D., Brown N.J. Effects of aspirin and indomethacin on endothelial cell proliferation in vitro // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2003. — Vol. 18. — P. 1180—1187.
37. Hudson N, Balsitis M, Everitt S. et al. Angiogenesis in gastric ulcers; impaired in patients taking non-steroidal anti-inflammatory drugs // *Gut.* — 1995. — Vol. 37. — P. 191—194.
38. Tibble J, Sigthorsson G, Caldwell C. et al. Effects of NSAIDs on cryoprobe-induced gastric ulcer healing in rats // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2001. — Vol. 15. — P. 2001—2008.
39. Amagase K, Yokota M, Tsukimi Y, Okabe S. Characterization of «unhealed gastric ulcers» produced with chronic exposure of acetic acid ulcers to indomethacin in rats // *J. Physiol. Pharmacol.* — 2003. — Vol. 54. — P. 349—360.
40. Slomiany B, Piotrowski J, Slomiany A. Induction of tumor necrosis factor alpha and apoptosis in gastric mucosal injury by indomethacin: effect of omeprazol and ebrothidine // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1997. — Vol. 32. — P. 638—642.

41. Ma L, Wang W.P., Chow J.Y.C. et al. Reduction of EGF is associated with the delay of ulcer healing by cigarette smoking // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2000. — Vol. 278. — P. G10—G17.
42. D'Souza R.S., Dhume V.G. Gastric cytoprotection // *Indian J. Physiol. Pharmacol.* — 1991. — Vol. 35. — P. 88—98.
43. Robert A. Cytoprotection and prostaglandins // *Klin. Wochenschr.* — 1986.—Bd. 64 (suppl. 7).—S. 40—43.
44. Brzozowski T., Konturek P.C., Konturek S.J. et al. Role of prostaglandins in gastroprotection and gastric adaptation // *J. Physiol. Pharmacol.* — 2005. — Vol. 56 (suppl. 5). — P. 33—55.
45. Gretzer B., Ehrlich K., Maricic N. et al. Selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and their influence on the protective effect of a mild irritant in the rat stomach // *Br. J. Pharmacol.* — 1998. — Vol. 123. — P. 927—935.
46. Takeuchi K., Araki H., Umeda M. et al. Adaptive gastric cytoprotection is mediated by prostaglandin EP1 receptors: a study using rats and knockout mice // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 2000. — Vol. 297. — P. 1160—1165.
47. Mise S., Tonkic A., Pesutic V. et al. The presentation and organization of adaptive cyto-protection in the rat stomach, duodenum, and colon // *Med. Sci. Monit.* — 2006. — Vol. 12. — P. BR146—153.
48. Robert A., Lancaster C., Olafsson A.S. et al. Gastric adaptation to the ulcerogenic effect of aspirin // *Exp. Clin. Gastroenterol.* — 1991. — Vol. 1. — P. 73—81.
49. Hall D.W., van den Hoven W.E. Gastric mucosa protection and prostaglandin E2 generation in rats by colloidal bismuth subcitrate (De-Nol) // *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* — 1987. — Vol. 286. — P. 308—319.
50. Konturek S.J., Radecki T., Piastucki I. et al. Gastrocytoprotection by colloidal bismuth subcitrate (De-Nol) and sucralfate. Role of endogenous prostaglandins // *Gut.* — 1987. — Vol. 28. — P. 201—205.
51. Gregory M.A., Moshal M.G., Spitaels J.M. The effect of tripotassium dicitrate bismuthate on the duodenal mucosa during ulceration. An ultrastructural study // *S. Afr. Med. J.* — 1982. — Vol. 62. — P. 52—55.
52. Mertz-Nielsen A., Steenberg P., Neumark T. et al. Colloidal bismuth subcitrate causes sustained release of gastric mucosal prostaglandin E2 // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 1991. — Vol. 5. — P. 127—133.
53. Si J.M., Cao Q., Wu J.G. Quality of gastric ulcer healing evaluated by endoscopic ltra-sonography // *World J. Gastroenterol.* — 2005. — Vol. 11. — P. 3461—3464.
54. Miyake T., Suzuki T., Onishi M. Correlation of gastric ulcer healing features of endoscopy, stereoscopic microscopy, and histology, and a reclassification of the epithelial regenerative process // *Dig. Dis. Sci.* — 1980. — Vol. 25. — 8—14.
55. Sakaki N., Momma K., Yamada Y. et al. An endoscopic study on relationship between *Helicobacter pylori* infection and endoscopic gastric ulcer scars // *Dig. Dis. Sci.* — 1995. — Vol. 40. — P. 1087—1092.
56. Pan S.A., Liao C.H., Lien G.S. et al. Histological maturity of healed duodenal ulcers and ulcer recurrence after treatment with colloidal bismuth subcitrate or cimetidine // *Gastroenterology.* — 1991. — Vol. 101. — P. 1187—1191.

□