НЕ ТІЛЬКИ ПАНКРЕАТОЛОГІЯ
УДК 616.33­002.2­001.8
doi: 10.33149/vkp.2019.03.06

**Проблемні питання вчення про хронічний гастрит**

**Я. С. Циммерман, Ю. А. Захарова**

Пермський державний медичний університет ім. акад. Є. А. Вагнера, Перм, Росія

**Ключові слова**: хронічний гастрит, дефініція, історія вивчення, етіологія, патогенез, діагностика, лікування

*Хвороба стара, і нічого в ній не змінюється,*

*змінюємося ми, в міру того як вчимося розпізнавати те,*

*що раніше не було доступне розумінню.*

Ж. Н. Шарко (1825-1893) [12].

**Дефініція**. Ми розглядаємо хронічний гастрит - ХГ (chronic gastritis) як поліетіологічне і поліпатогенетичне захворювання шлунка з хронічним, повільно прогресуючим перебігом, в основі якого лежить специфічний запальний процес із лімфоплазмоцитарною інфільтрацією його слизової оболонки і нейтрофільним компонентом, що вказує на його активність, і з розвитком дисрегенераторних, дис- і атрофічних змін, які призводять до його секреторної недостатності, що виявляється гіпо- і ахлоргідрією і шлунковою ахілією [15].

**Коротка історія вчення про ХГ**. Вчення про ХГ бере свій початок з 1808 року, коли відомий французький лікар Ф. Бруссе (F. Broussais) - учасник наполеонівських воєн - встановив наявність грубих морфологічних змін в слизовій оболонці шлунка (СОШ) у загиблих у боях солдатів і офіцерів наполеонівських військ, які за життя пред'являли скарги на різні шлункові симптоми [29].

Однак через 30 років з'ясувалося, що виявлені Ф. Бруссе морфологічні зміни в СОШ є результатом посмертного самопереварювання тканин шлунка активним шлунковим соком. Це стало причиною того, що діагноз ХГ (за образним висловом Ю. І. Фішзон-Рисса [12]) придбав ***«погану репутацію»*** і на довгі десятиліття зник із ужитку. Замість ХГ, починаючи з 1879 р., стали користуватися діагнозом ***«нервова диспепсія»*** (nervose dispepsie), або ***«невроз шлунка»,*** розглядаючи його як функціональний патологічний процес, що не має морфологічного субстрату [36].

У 1928 р. G. E. Konjetzny зробив нову спробу довести наявність у ХГ морфологічних змін в резектованих шлунках з приводу виразки і раку, розробивши методику, що унеможливлює посмертне ушкодження тканин шлунка шлунковим соком [35], але через допущені ним методичні помилки його дослідження не були сприйняті медичною спільнотою.

Тільки в 1947 р. з впровадженням у клінічну практику напівжорстких гастроскопів, які дозволяють проводити прижиттєву прицільну біопсію з різних відділів СОШ, діагноз ХГ як клініко-морфологічне поняття був «відновлений в своїх правах» [40].

Важливим етапом у розвитку вчення про ХГ став доказ присутності в антральному відділі СОШ ендокринних клітин, що виробляють ***гормон гастрин*** - потужний фізіологічний стимулятор кислотоутворення в шлунку, - зроблене англійськими фізіологами R. A. Gregory і H. J. Tracy в 1963 р. [32]. Вони встановили хімічну структуру (формулу) гастрину і синтезували його аналог - пентагастрин, за допомогою якого зараз вивчають секреторну функцію шлунка.

Поширеність ХГ становить 15-30% в загальній популяції і 80-85% серед усіх захворювань шлунка [2, 12, 17, 21], - це найпоширеніше гастроентерологічне захворювання.

З огляду на зв'язок певних форм (типів) ХГ з розвитком виразкової хвороби (ВХ) і раку шлунка (РШ), проблему ХГ слід розглядати як надзвичайно важливу, що має велике медико-соціальне значення.

**I. Етіологія**. Ми вважаємо обґрунтованим ***розрізняти причинні і сприятливі фактори розвитку ХГ***. До останніх ми відносимо зловживання міцними алкогольними напоями та палінням, систематичні грубі дієтичні похибки і т. п. Вони самі по собі не можуть стати причиною ХГ, але сприяють його розвитку [2, 6, 17, 31, 44].

У 1983 р. австралійські вчені J. R. Warren і B. J. Marchall виявили в шлунку хворих на ХГ (а потім і у хворих на ВХ) ***раніше невідому бактерію, названу згодом Helicobacter pylori (Нр)*** [43].

Було встановлено, що Нр - це грамнегативна мікроаерофільна спіралевидна бактерія, що має на одному своєму кінці 4-5 джгутиків, завдяки яким вона здатна швидко пересуватися в надепітеліальному слизу в пошуках оптимальних умов для існування в СОШ. Нр - це неінвазивний мікроб, життєдіяльність якого обмежена виключно шлунковим компартментом. Поза шлунком Нр може існувати тільки в ***осередках шлункової метаплазії*** (ділянках порушення процесів клітинного оновлення).

***«Вік» Нр***, згідно з останніми даними, не перевищує 50 тис. років. У несприятливих для існування умовах спіралеподібні форми Нр (helical-like) перетворюються в коккоподібні (coccoid-like), які втрачають репродуктивну здатність, але забезпечують стійкість в невластивих для їх проживання обставинах [4].

На пізніх стадіях еволюції частина Нр придбала «острівець патогенності» (pathogenecity-associated island - PAI), розташований на ділянці хромосомної ДНК. Вважають, що його поява є результатом горизонтальної передачі «острівця» від якогось іншого мікроорганізму [4, 11]. У PAI зосереджені гени цитотоксичності: cag A (cytotoxin associated gene A), vac A (vacuolating associated cytotoxin A), ice A (іnduced by contact with epithelium) і bab A (blood group associated binding adhesion). Найважливішим маркером цитотоксичності (патогенності) визнано ген cag А [45].

Нр-інфекція дуже поширена: до 60% населення земної кулі інфіковано цими бактеріями. Так, в розвинених країнах Європи та Північної Америки Нр інфіковано 35-50% популяції, а в країнах, що розвиваються, - Африки, Азії і Латинської Америки - понад 90%, в Росії - 70-90% [24, 26]. Однак клінічні наслідки їх життєдіяльності у вигляді різних гастродуоденальних захворювань зустрічаються лише в 1% випадків [4]. До 70% людей, інфікованих Нр, - це здорові бактеріоносії, часто впродовж усього життя [28].

Прихильники провідної ролі Нр-інфекції в розвитку гастродуоденальних захворювань стверджують, ніби в шлунку у Нр немає конкурентів, - тільки Нр, завдяки їхній унікальній здатності до рекомбінантних мутацій, зуміли адаптуватися до існування в умовах високої кислотності і ферментативної активності шлункового соку, що володіє бактерицидними властивостями. У разі виявлення в шлунку іншої бактеріальної мікрофлори вони оголошують її транзиторною [4].

*Щоб перевірити справедливість цього твердження*, ***нами був вивчений мікробний пейзаж шлунка хворих на ХГ сучасними методами мікробіологічного дослідження***.

Був обстежений 71 пацієнт із ХГ в різних вікових категоріях. Всього було виділено з біологічних зразків 105 різноманітних бактерій, що колонізують СОШ при ХГ. Прицільну біопсію в антральному відділі шлунка проводили після обробки ротової порожнини антисептиком. За допомогою стерильних щипців гастрофіброскопа забирали два біоптата з антрума і тіла шлунка, поміщали їх в 0,3-0,5 мл буферного фізіологічного розчину і негайно (впродовж 15 хв.) доставляли в лабораторію.

Первинний посів досліджуваних зразків на поживні середовища проводили відповідно до нормативних документів [7, 8]. З метою видової ідентифікації висіяних мікроорганізмів використовували стандартні поживні середовища, тест-системи експрес-діагностики фірми «Lachema», «Biomerieux». Для підтвердження біологічної сумісності штамів як додаткових методів порівнювали їх фенотипові (тинкторіальні, культуральні, біохімічні) ознаки [1, 34], фаголізабельність, чутливість до антимікробних препаратів.

Нами було встановлено, що в антрумі шлунка при ХГ різна мікрофлора визначається в 80,3% випадків, в тому числі у вигляді бактеріальних асоціацій - в 55,7%.

***Переважаючими видами мікрофлори в антральному відділі шлунка при ХГ*** виявилися Streptococcus spp. (52,5%), виявлені в концентрації 4,4 Lg КУО / г, Staphylococcus spp. (23%) в концентрації 2,2 Lg КУО / г і гриби роду Candida (19,7%) в концентрації 1,7 Lg КУО / г. Нр були виявлені у 18% (3,3 Lg КУО / г). В середньому концентрація мікробних клітин в біоптатах антрального відділу шлунка при ХГ склала 3,4 Lg КУО / г [18].

***При вивченні патогенних властивостей*** виділеної бактеріальної мікрофлори у 27,3% ± 6,0% була встановлена їх уреазна активність, у 36,3% ± 3,5% - наявність природних або придбаних в процесі адаптації до агресивного середовища шлунка патогенних властивостей, а у 45,5% ± 3,7% - резистентність до антибіотиків. Ці дані знаходять підтвердження як у нас в країні [22], так і за кордоном [27], і ігнорувати їх неприпустимо. Виявлена в шлунку різноманітна бактеріальна мукозна мікрофлора володіє адгезивністю і, в значній частині випадків, інвазивністю (на відміну від Нр) і патогенними властивостями і, найімовірніше, може брати участь у розвитку інфекційно-запального процесу в шлунку (ХГ), наряду з Нр і без них.

***Класифікація*** будь-якого захворювання (і зокрема ХГ) періодично оновлюється в зв'язку з досягненнями науки по з'ясуванням особливостей його етіології, патогенезу, морфологічних змін в ураженому органі, клінічних проявів.

**Сучасний етап в класифікації ХГ почався в 1989 р.**, коли кілька німецьких вчених, об'єднаних в Робочу групу спілки патологів, розробили нову класифікацію ХГ, виділивши 6 її типів: 1) автоімунний ХГ (тип А); 2) бактеріальний ХГ (тип В), асоційований із Нр-інфекцією; 3) змішаний ХГ (тип АВ); 4) хімікотоксичний ХГ (тип С); 5) лімфоцитарний ХГ; 6) особливі форми ХГ (гранулематозний, еозинофільний, Крон-гастрит й інфекційний гастрит, виключаючи Нр). При цьому автори класифікації запропонували розрізняти в діагнозі ХГ етіологічну і описову складові, а також приводити його морфологічну характеристику [33, 41].

Саме ця класифікація лягла в основу прийнятої в серпні 1990 р. на IX Міжнародному конгресі гастроентерологів в Австралії (м Сідней) т. зв. ***Сіднейської класифікаційної системи*** ***ХГ***, яка ґрунтується на трьох принципах: етіологічному (патогенетичному), що отримав граматичну назву «префікс», топографічному («корінь», або «ядро») і морфологічному («суфікс») [37].

***Активність ХГ*** визначається морфологічно - по виразності нейтрофільного компонента в лімфоплазмоцитарній запальній інфільтрації СОШ, яка вказує на наявність хронічного запального процесу. Крім того, відзначають наявність і тип кишкової метаплазії в СОШ [5].

Пропонується також напівкількісна оцінка виразності контамінації СОШ Нр: слабка, помірна, важка.

За етіологією (або патогенезом) в класифікації розрізняють: 1) автоімунний ХГ (його етіологія невідома); 2) Нр-асоційований ХГ; 3) ідіопатичний ХГ; 4) рефлюкс-гастрит оперованого шлунка; 5) особливі форми ХГ: гранулематозний, включаючи Крон-гастрит, саркоїдоз і туберкульоз; еозинофільний і лімфоцитарний ХГ, асоційований в частині випадків з целіакію (глютеновою ентеропатією).

***Атрофічний ХГ*** в своєму розвитку проходить ряд стадій: неатрофічний антральний ХГ, який з часом поширюється в антрокардіальному напрямку, захоплюючи фундальний відділ шлунка (антрокардіальна експансія ХГ), а потім протягом багатьох років поступово розвивається і прогресує атрофічний процес в СОШ, вражаючи фундальний і антральний відділи СОШ (тотальний атрофічний ХГ), і, нарешті, мультифокальний ХГ, що передує розвитку РШ. Атрофічний процес в СОШ захоплює парієнтальні і головні клітини шлункових залоз і супроводжується гіпо- і ахлоргідрією, шлунковою ахілією і гіпергастринемією.

У 1994 р. нами була опублікована стаття з критикою окремих положень ***«Сіднейської класифікаційної системи»*** ХГ [14]. Так, ми вважали за доцільне відновити розмежування ХГ на типи А, В і С, оскільки вони вдало відображають особливості їх походження: тип А - автоімунний, тип В - бактеріальний; тип С - хімікотоксичний (від слова chemical).

До хімікотоксичного ХГ (тип С) ми рекомендували включити лікарський ХГ, індукований прийомом нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ).

Найважливішим доповненням до ***«Сіднейської класифікаційної системи»*** ми вважали включення двох нових розділів:

За функціональними критеріями: 1) ХГ зі збереженою і підвищеною секрецією і 2) ХГ із секреторною недостатністю (помірний, виразний, тотальний).

За клінічними особливостями: 1) ХГ з больовим синдромом (gastritis dolorosa); 2) ХГ з диспепсичним синдромом і 3) ХГ латентного (безсимптомного) перебігу [14, 20].

Ми вважаємо, що відсутність функціонального і клінічного розділів в Сіднейській класифікації ХГ - це її серйозний недолік, а ***твердження, ніби ХГ завжди перебігає безсимптомно - помилковим***, що не відповідає клінічним реаліям [2, 17, 21].

***У 1996 році був опублікований Х'юстонський варіант*** Сіднейської класифікації ХГ, підготовлений групою провідних американських гастроентерологів-морфологів, в якому виділені три розділи: 1) тип гастриту; 2) етіологічні чинники ХГ; 3) синоніми.

***У першому його розділі*** пропонується розрізняти: 1) неатрофічний ХГ; 2) атрофічний ХГ; 3) особливі форми ХГ: а) хімічний; б) радіаційний; в) лімфоцитарний; г) гранулематозний; д) інфекційний (виключаючи Нр). В якості етіологічних факторів неатрофічного ХГ фігурують Нр-інфекція і інші (?).

При автоімунному атрофічному фундальному ХГ, етіологія якого невідома, позначено його автоімунний патогенез. Причинами хімічного ХГ названі дуодено-гастральний рефлюкс (рефлюкс-гастрит), ліки (НПЗЗ) та інші хімічні подразники. Етіологією радіаційного ХГ слугує променеве ураження шлунка. Серед можливих етіологічних факторів лімфоцитарного ХГ вказані імунні порушення, Нр-інфекція і глютен, оскільки в 40% випадків ця форма (тип) ХГ поєднується із целіакією (глютеновою ентеропатією). Причиною гранулематозного ХГ можуть стати хвороба Крона (Крон-гастрит), саркоїдоз, гранулематоз Вегенера, сторонні тіла в шлунку. При еозинофільному ХГ мають значення харчові та інші алергени, а при інфекційному ХГ - різні бактерії (виключаючи Нр), віруси та патогенні гриби.

У переліку синонімів різних типів ХГ вказані: 1) при неатрофічному ХГ - антральний, поверхневий, дифузний, інтерстиціальний, ***гіперсекреторний, тип В***; 2) при атрофічному автоімунному ХГ - фундальний, дифузний, асоційований з мегалобластною (В12-дефіцитною, перніціозною) анемією, ***тип А***; 3) при хімічному ХГ - реактивний, рефлюкс-гастрит, ***тип С*** і т.д. Х'юстонський варіант класифікації ХГ доповнений ***візуально-аналоговою шкалою***, що дозволяє зменшити суб'єктивність оцінки морфологічних змін при різних типах ХГ. У ній вказані еталони напівкількісної оцінки гістологічної картини СОШ: її лімфоплазмоцитарної та нейтрофільної запальної інфільтрації, ступені (стадії) атрофічного процесу, наявності та виразності кишкової метаплазії СОШ і її контамінації Нр [30].

Таким чином, в Х'юстонський варіант класифікації ХГ ***виявилися включеними майже всі рекомендовані нами доповнення в «Сіднейську класифікацію»***: 1) відновлено поділ ХГ на типи А, В і С; 2) до складу хімічного ХГ додатково включений лікарський ХГ, індукований тривалим прийомом НПЗЗ; 3) в якості одного з синонімів неатрофічного антрального ХГ названий гіперсекреторний ХГ (функціональна його характеристика) [19].

***У 2002 р. група міжнародних експертів-морфологів з вивчення атрофічного процесу*** розробила нову морфологічну класифікацію атрофічного ХГ, виділивши два її основні типи: 1) неметапластичну і 2) метапластичну; в кожному з яких встановлені три категорії: 1) атрофія відсутня; 2) невизначена (непідтверджена) атрофія; 3) атрофія підтверджена.

***При метапластичному типі атрофії*** спостерігається часткова або повна втрата шлункових залоз, які заміщаються кишковим епітелієм (кишкова метаплазія) або (рідше) пілоричним епітелієм. ***При неметапластичному типі атрофії*** шлункові залози збережені, але істотно зменшений обсяг залозистої тканини - залози зустрічаються рідко і, як правило, є неглибокими; спостерігається фіброз і фібромускулярна проліферація власної пластинки СОШ.

***Кишкову та пілоричну метаплазію слід розглядати як безумовну ознаку атрофічного процесу в СОШ***.

***За тяжкістю процесу*** обидва типи атрофії поділяються на три ступеня: 1) незначний (легкий), коли втрачено менше 30% шлункових залоз; 2) помірний (30-60%); 3) важкий (більше 60%) [13, 38].

Поява кишкової метаплазії в СОШ є свідченням переходу фенотипу шлункових залоз до тонко- і товстокишкового фенотипу. При цьому I тип - це тонкокишкова (повна) метаплазія, при якій в шлунку з'являються келихоподібні клітини, що продукують сіаломуцини, і клітини Панета; II тип відрізняється неповною кишкової метаплазією, яка характеризується наявністю призматичного епітелію і келихоподібних (goblet) клітин, які секретують нейтральні або кислі сіаломуцини, а III тип є товстокишковою метаплазією, що секретує сульфамуцини (клітини Панета відсутні) [3, 13].

Нарешті, ***в 2008 р. в основному та ж група експертів-морфологів представила нову систему оцінки атрофічного процесу в шлунку при ХГ***, що отримала найменування ***«система OLGA»*** (Operative Link for Gastritis Assessment), основна мета якої - профілактика некардіального РШ.

Реалізують її шляхом отримання трьох біоптатів з антрума шлунка і ***двох*** з його фундального відділу (тіло і дно). Надалі ***визначають інтегральний показник: стадію і ступінь атрофічного процесу в СОШ.***

***Стадію атрофії*** в СОШ встановлюють за допомогою ***нової візуально-аналогової шкали***. Для цього необхідно в кожному з 5 отриманих біоптатів оцінити 10 правильно орієнтованих шлункових залоз і визначити, скільки з них піддалося атрофії. Щоб встановити % атрофії, отримане число множать на 10, а потім ділять на 3 (по числу біоптатів, взятих з антрума) і на 2 (по числу біоптатів з тіла шлунка) і таким чином визначають середній % атрофії. Після цього % переводять в бали: 1) якщо немає атрофії - «***0 балів***»; 2) при легкій атрофії (втрачено менше 30% шлункових залоз) - «***1 бал***»; 3) при помірній атрофії (30-60% атрофованих залоз) - «***2 бали***»; 4) при важкій атрофії (понад 60% атрофованих залоз) - «***3 бали***».

Відповідно до системи OLGA***, інтегральним показником морфологічних ознак атрофічного ХГ*** і виразності запального процесу в СОШ є ступінь і стадія атрофічного процесу.

***Оцінюючи ступінь атрофічного ХГ***, визначають виразність лімфоплазмоцитарної запальної інфільтрації і її нейтрофільного компонента в СОШ, а ***стадію атрофічного ХГ*** встановлюють по виразності атрофічного процесу в СОШ, яка ділиться на 4 ступеня від 0 до 4 [39].

***Перевагами системи OLGA*** є: 1) можливість визначення стадії атрофічного процесу, що дозволяє об'єктивізувати ступінь ризику розвитку РШ: чим виразніший атрофічний процес і більша площа ураження СОШ, тим вищим є ризик розвитку некардіального РШ; 2) з її допомогою при оцінці результатів (ефективності) лікувальних заходів можна визначити, наскільки знизилися ступінь запального процесу і його активність після проведеного курсу лікування [3].

III. У заключній частині статті ми визнали виправданим *ще раз* **обговорити проблему співвідношення діагнозу «ХГ» із синдромом функціональної (гастродуоденальної) диспепсії - СФД (functional gastroduodenal disorders - FGD)** [16].

Згідно з «Римськими критеріями», перегляд яких був опублікований в 2006 році (Римські критерії III), СФД - це функціональний клінічний симптомокомплекс, що не має морфологічного субстрату, який характеризується появою епігастралгії та диспепсичних явищ, індукованих прийомом їжі і локалізованих в надчеревній ділянці, ближче до серединної лінії [42].

**Однією з найважливіших умов діагностики СФД** є його розмежування з будь-якими органічними захворюваннями, які є причиною ***органічної диспепсії***. При перерахуванні органічних захворювань верхніх відділів травного тракту, що виключають діагноз СФД, які супроводжуються органічною диспепсією, автори-укладачі Римських критеріїв називають ВХ, РШ, гастроезофагеальну рефлюксну хворобу та її ускладнення, хронічний холецистит і хронічний панкреатит. Звертає на себе увагу, що в цьому переліку чомусь відсутній ХГ - найчастіший органічний патологічний процес в гастроентерологічній клініці. І це не випадковий недогляд. Автори-укладачі стверджують, ніби ХГ ***завжди перебігає безсимптомно***, а в разі появи при ХГ диспепсичних явищ ***рекомендують діагностувати «ХГ із СФД»***, об'єднуючи в одному діагнозі органічний процес (ХГ) з функціональним синдромом (СФД). При цьому вважають, що ХГ - це чисто морфологічний діагноз, що не супроводжується клінічними проявами. ***Клініцисти, які вивчають ХГ, добре знають, що це не так***: в значній частині випадків ХГ перебігає і з больовим синдромом (gastritis dolorosa), і з диспепсичними явищами [2, 12, 17, 21, 23].

Крім того, як відомо, чисто функціональних захворювань в природі не існує: всі вони мають свій морфологічний субстрат (еквівалент) у вигляді порушень клітинних мембран, ядерних і цитоплазматичних органел, рецепторного апарату й ін. [9]. Видатний клініцист і вчений В. Х. Василенко чітко сказав про це в своєму блискучому за формою і змістом афоризмі: ***«Функція без структури немислима, а структура без функції безглузда»*** [10].

Цікаво відзначити, що в історії вчення про ХГ вже був тривалий період (з 1879 по 1947), коли замість діагнозу ХГ користувалися діагнозом ***«нервова диспепсія»*** (nervose dispepsie) [36].

Можна з достатньою підставою припустити, що незабаром концепція про чисто функціональні гастроінтестинальні розлади буде здана в історичний медичний архів, а ***замість діагнозу «СФД» знову буде фігурувати діагноз «ХГ»***, який в значній частині випадків перебігає з больовим синдромом і диспепсичними явищами.

**Висновки**

Мікрофлора шлунка при ХГ представлена численними видами бактерій (частіше у вигляді бактеріальних асоціацій), причому Hp, як правило, не є домінуючим мікроорганізмом, що колонізує шлунок, а виявлена в шлунку мукозна мікрофлора володіє адгезивністю і (в значній частині випадків) інвазивністю (на відміну від Hp) і патогенними властивостями, включаючи її уреазну активність.

При ХГ в шлунку спостерігається не ізольований геликобактеріоз, а дисбактеріоз, здатний обумовити розвиток інфекційно запального процесу в СОШ (ХГ), причому вирішальна роль Hp в його розвитку викликає обґрунтовані сумніви.

Класифікації ХГ в різні історичні періоди змінювалися в зв'язку зі встановленням нових наукових даних про його етіологію, патогенез і характер морфологічних змін в СОШ.

СФД, як і будь-яке інше захворювання, має свій морфологічний субстрат, підтверджуючи єдність структури і функції.

Слід очікувати, що незабаром термін «СФД» зникне як самостійний діагноз і стане одним із клінічних проявів ХГ.

**Література:**