

НЕКОТОРЫЕ ПРОБЛЕМЫ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ, ЗАСЛУЖИВАЮЩИЕ ДАЛЬНЕЙШЕГО ИЗУЧЕНИЯ

Проф. О. С. Рабиль

(Москва)

Учение о язвенной болезни продолжает интенсивно развиваться. Несомненно, за последние два десятилетия мы многого достигли в понимании этиологии и патогенеза этого заболевания; имеются серьезные успехи в лечении его различных форм. Вместе с тем продолжает существовать обширный круг вопросов, требующих углубленного изучения.

Исследования последнего времени с большой очевидностью свидетельствуют о том, что язвы желудка и двенадцатиперстной кишки все отчетливее распадаются на многочисленные подгруппы по этиологии и патогенезу, и лишь морфологический субстрат язвенного дефекта остается общим.

В настоящее время стало общепринятым, что в конечном счете образование язвы является результатом взаимоотношения и взаимодействия факторов агрессии и защиты, очевидно, слишком сильных факторов агрессии или слишком слабых факторов защиты. Именно эта позиция и должна лежать в основе анализа различных факторов этиологии, патогенеза язвенной болезни, возможностей ее лечения.

Этиология. В последнее время большое внимание обращают на роль наследственной отягощенности при язвенной болезни, для оценки реального значения которой привлекают генеалогический, популяционный и биохимический анализ. Как показали исследования Ш. Д. Рабиновича и сотр. (1975, 1976, 1977), Н. И. Домрачевой (1978) и др., одним из путей реализации наследственного предрасположения при язвенной болезни, по-видимому, может быть полигенное нарушение строения углеводных ветвей фукогликопротеидов, препятствующее их выходу из клеток и уменьшающее таким образом резистентность гастродуоденальной системы. По мнению А. П. Пелешука и сотр. (1973), разделяемому и другими исследователями, генетически обусловлен избыток обкладочных клеток, ведущий к гиперпродукции соляной кислоты. По данным ряда специалистов, у больных язвенной болезнью наблюдается большая частота группы крови 0 (1), эти больные чаще, чем здоровые люди, неспособны выделять групповые антигены крови в жидкие среды организма (несекреторный статус). Впрочем, грань между наследственно детерминированными факторами и факторами внешней среды можно провести далеко не всегда. Все сказанное относится к одному из наиболее важных направлений изучения этиологии язвенной болезни.

Изучение двух других важнейших этиологических факторов язвенной болезни (нервного в широком смысле слова и алиментарного) за последние годы не продвинулось существенно вперед и не было выдвинуто каких-либо новых идей принципиального характера.

Патогенез. В противоположность известному застою в сфере этиологии язвенной болезни, учение о ее патогенезе развивается в весьма интересных направлениях, позволяющих углубить наши представления о дифференциации различных форм ее как желудочной, так и дуоденальной локализации.

В связи со сказанным следует напомнить о роли гистофизиологического разделения желудка. Проксимальная его часть является областью желудочных или обкладочных желез (НС1, пепсин), дистальная — областью пилорических желез (слизь, немного пепсина и гастрин), между этими двумя областями располагается интермедиарная зона, которую Ои (1969) назвал «пограничной». Этот автор полагает, что все пептические язвы никогда не развиваются в слизистой, образующей соляную кислоту, что эти язвы всегда маргинальные. Так, пищеводные язвы возникают на границе желудочной и пищеводной слизистой, желудочные — в антральной пограничной зоне, дуоденальные — в области дуоденальной пограничной зоны — между слизистой пилорического отдела и двенадцатиперстной кишки. На большом клиническом материале Ои показал, что язвы желудка в очень большом проценте располагаются на антральной стороне границы со средним расстоянием в 0,3 см. Весьма редко доброкачественная язва желудка находится в области фундальных желез, и в этих случаях она окружена островком эктопической антральной слизистой.

Он исследовал отношения между локализацией язвы желудка и устройством подлежащих мышечных пучков, конвергирующих к малой кривизне. Из 158 резецированных желудков с язвой в 148 (94%) язва локализовалась внутри четырехугольной зоны, расположенной над границей циркулярной мышцы, и лишь в 7 — в антральном отделе ниже мышечного пучка. Почти у всех больных язвой желудка границы слизистой и мышечного слоя перекрывают друг друга.

В 108 желудках был обнаружен гастрит, но не было язв, а указанный перекрест границ был обнаружен в 56 случаях. Из 118 желудков с язвами в 117 наблюдался перекрест или пересечение границ. По мнению Ои этот «двойной контрольный механизм» объясняет, почему язвы желудка обычно солитарны и рецидивируют всегда на том же самом месте; он указывает, что кинетические напряжения, вызываемые моторикой желудка в пределах слизисто-мышечных границ, могут вести к развитию язв желудка. Преимущественную локализацию язвы на малой кривизне желудка Ои объясняет тем, что именно в этой области мышечные волокна вызывают особенно сильные сокращения, а слизистая антрального отдела особенно чувствительна к повреждению; играют роль и нарушения кровообращения в желудке. Интересные идеи Ои о слизисто-мышечных границах заслуживают дальнейшего изучения.

По мнению Драгстеда, некоторые язвы желудка развиваются в результате стаза в желудке, задержки пищи с последующей гиперсекрецией гастрина и соляной кислоты. В этих случаях можно предположить следующие патогенеза: нарушения опорожнения желудка — антральный стаз — растяжение — секреция гастрина в антральном отделе — гиперсекреция — язва желудка. В последнее время большинство специалистов считают, что этот путь патогенеза весьма редкий, ибо нарушения эвакуации из желудка и антральный стаз представляют собой осложнения уже развившейся язвенной болезни, а гипергастринемия сама по себе едва ли является причиной гиперсекреции.

Заслуживает дальнейшего изучения рефлюксная теория патогенеза язвенной болезни и некоторых форм гастрита, развиваемая Я. Д. Витебским в СССР и группами исследователей в Великобритании (Блэк и соавт., 1971; Кейпер, 1967) и др. В нормальных условиях существенная роль пилорического отдела желудка, пилорического сфинктера состоит в том, чтобы воспрепятствовать рефлюксу жидкого дуоденального содержимого в желудок. Причины развития рефлюкса различны. В эксперименте он наблюдается при хирургических анастомозах, накладываемых между желчным пузырем и желудком, а в клинических условиях — прежде всего у больных, подвергшихся операции на желудке (гастроэнтероанастомоз, резекция желудка с гастроюнальным анастомозом), у которых развилась несостоятельность вновь образованного сфинктера. Рефлюкс через анастомоз в большом числе случаев вызывает гастрит, что подтверждается эндоскопическими, гистологическими исследованиями и характерной динамикой желудочной секреции.

Как известно, рефлюкс встречается и у лиц, не подвергавшихся операции. Речь идет о существовании извращенного по отношению к норме градиента давления между двенадцатиперстной кишкой и желудком, когда при открытии пилоруса возникает дуоденально-желудочный рефлюкс. Рефлюкс может развиваться при дуоденальной гипертонии, особенно при наличии дискинезий и дистонии двенадцатиперстной кишки или при антральной гипотонии, тесно связанной с нарушением перистальтики в этом отделе желудка. Нередко в основе рефлюкса лежат факторы психосоматического происхождения, в других случаях рефлюкс является вторичным по отношению к поражениям соседних органов — колопатиям, дискинезиям желчных путей, желчнокаменной болезни, циррозу печени и пр. Регургитация нередко происходит в форме мощной струи, ударяющей в малую кривизну желудка.

Повторный контакт слизистой желудка с желчью и панкреатическим секретом приводит к развитию изменений гастритического характера, в дальнейшем вызывающих атрофию слизистой. Примерно у половины больных с дуоденогастральным рефлюксом наблюдаются нарушения желудочной секреции, в 37% развивается тяжелый гастрит с выраженной гипохлоргидрией или ахлоргидрией. Эндоскопическое исследование указывает на наличие гастрита у 65% этих больных и атрофической слизистой у 26%. Желчь изменяет характер слизи желудка и обуславливает цитоллиз эпителия (трипсин и смесь кислоты и пепсина такого эффекта не вызывают). В здоровом желудке желчь снимает поверхностную слизь. Кроме того, желчь прорывает барьер слизистой, который в норме препятствует перемещению ионов H^+ и Na^+ через слизистую. Этот барьер связывают с наличием липопротеидной мембраны на поверхности каждой эпителиальной клетки. Помимо желчных солей, происходит забрасывание и других веществ, в частности лизолецитина.

Однако патологический процесс при дуоденогастральном рефлюксе не ограничивается развитием гастрита. Существенное влияние в ряде случаев рефлюкс оказывает на возникновение язвенного заболевания желудка. Установлено, что в желудке больных язвой желудка часто содержится больше желчи и в более высокой концентрации, чем у здоровых лиц или у больных дуоденальными язвами.

Нарушения пилорического противорефлюксного механизма, на наш взгляд, имеют прямое отношение к патогенезу язвы желудка. Можно предполагать следующую последовательность развития изменений, ведущих к развитию язвы желудка: при недостаточности пилорического сфинктера избыточное количество дуоденального содержимого проникает в желудок; пребывание желчи в желудке ведет к развитию гастрита (он часто наблюдается у больных язвой желудка); кроме того, желчь вызывает изменения барьерной функции слизистой желудка в отношении ионов водорода и натрия в области как трубчатых, так и пилорических желез желудка. Увеличенная обратная диффузия иона водорода из полости желудка в слизистую приводит к местному высвобождению гистамина и стимуляции секреции пепсиногена главными клетками. Все эти факторы могут вести к самоперевариванию слизистой желудка и, в конечном счете, к образованию язвы. Таким образом, пусковым механизмом этого многозвеньевго процесса может быть патология функции пилорического сфинктера.

Фармакотерапия. Когда за круглым столом обсуждаются проблемы язвенной болезни, едва ли имеет смысл описывать методы лечения этого заболевания на уровне обычного учебника. Задача здесь совсем иная — не только оценить имеющиеся возможности с позиций клинициста, но и заглянуть в будущее, рассмотреть перспективы.

Опыт, вступающий, к сожалению, на данном этапе изучения язвенной болезни в известное противоречие с теорией, свидетельствует, что лечебные факторы широкого плана, воздействующие на патогенетические механизмы общего характера, оказываются менее эффективными, чем средства, влияющие на более узкие, местные патогенетические механизмы. Тому пример — бесславная кончина метода длительного медикаментозного лечебного сна (автор, однако, никоим образом не дезавуирует лечение сном вообще и при язвенной болезни в частности, все же считает необходимым назначать его по строгим показаниям и в разумных пределах).

Джастед и соавт. (1977) классифицируют по превалирующей функции медикаменты, применяющиеся при заболеваниях желудка, и можно в значительной мере согласиться с этой классификацией при некоторой коррекции ее. Мы приводим лишь ту ее часть, которая может быть использована для лечения больных язвенной болезнью.

1. Лечебные препараты и методы, обеспечивающие снижение ацидопептической секреции:

а) уменьшающие массу секреторных клеток (воздействие физическими факторами — замораживание, радиотерапия; иммунологическими методами — разрушение клеток при введении противоклеточных антител к экстрактам париетальных клеток сывортки больных анемией Бирмера). Эти методы в практику пока еще не вошли.

2. Лечебные препараты и методы, воздействующие на функциональные механизмы:

а) снижение действия факторов, стимулирующих возбуждение вагуса и действие гастрина; применение пищевого режима (запрещение приема пищевых стимуляторов и пр.); коррекция психического напряжения (отдых, транквилизаторы), ведущая к улучшению микроциркуляции крови и сопротивляемости слизистой; блокада вагуса (антихолинергические средства, в том числе синтетические);

б) блокада действия гастрина (антигастриновые средства, пригодные для широкого клинического применения, пока не существуют);

в) блокада H_2 -рецепторов гистамина. Прежде всего речь идет о средствах, подавляющих массивную кислую секрецию в желудке и препятствующих разрешающему действию соляной кислоты в формировании язвенных дефектов, — средствах, известных под названием антагонистов H_2 -рецепторов гистамина (метиамид и особенно циметидин). Эти продукты искусственного синтеза, как показали многочисленные наблюдения, эффективно снижают секрецию соляной кислоты, вызванную различными стимуляторами, подавляют ее ночную секрецию, снимают болевой синдром и весьма эффективно способствуют рубцеванию язвы. О циметидине (тагомете) мы можем судить на основании не только данных литературы, но и личного небольшого опыта. Очевидно, что синтез и применение новых препаратов ряда антагонистов H_2 -рецепторов гистамина открывают широкую перспективу в консервативной терапии язвенного заболевания;

г) применение различных ингибиторов желудочной секреции, в том числе некоторых интестинальных гормонов, ингибирующих ее, таких, как секретин, вазоактивный кишечный полипептид, гастрон, урогастрон и некоторые другие. Следует также иметь в виду обезболивающий морфиноподобный эффект некоторых интестинальных гормонов, интенсивно изучающийся проф. Ю. И. Рафесом и др.

3. Лечебные препараты, уменьшающие ацидо-пептическое действие секретлируемого желудочного сока:

а) антациды, адсорбенты — щелочи, нейтрализаторы свободной соляной кислоты — соли алюминия, магния, висмута;

б) антипептические средства, новые ингибиторы пепсина — различные варианты сульфатированных полисахаридов (препарат амилопектинсульфат, депепсен — антипепсинное соединение, получаемое из амилопектина картофеля) и др.

4. Лечебные препараты, способствующие повышению общей сопротивляемости слизистой (улучшению ее трофики)¹. Известно, что на трофику ткани желудка влияют:

а) равновесие между образованием и разрушением клеток. Слизистая желудка без конца обновляется: поверхностный эпителий — в течение 1,3—1,9 дней, секреторный эпителий — в течение 2—3 дней;

б) равновесие между агрессией желудочного сока и защитой париетальных клеток, обеспечиваемой двойным барьером, — слизью (физико-химический барьер толщиной от 1 до 1,5 мм, состоящий из кислых аминов, гликопротеидов, полисахаридов) и клеточной мембраной в слизистой (мозаика протеинов и липидов). Эта двойная система, реализующая равновесие, находится в зависимости от множественных местных систем (ферменты клеток, микроциркуляция крови, обеспечивающая поступление кислорода и т.д.) и общих систем (гормоны, задний гипоталамус).

В настоящее время известно сравнительно небольшое число медикаментов, способствующих улучшению трофики слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, улучшению жизнедеятельности клеток стенки желудка, увеличению защитных сил слизистой оболочки. К такого рода препаратам, реализующим комплексное воздействие, относится карбеноксолол натрия — тритерпеноидное соединение, синтезируемое из встречающихся в природе веществ лакричного корня. Максимальное лечебное действие его осуществляется при прохождении через слизистую оболочку желудка, где карбеноксолол соединяется с белками ее клеток. По-видимому, он обладает антипептическим действием, увеличивает число эпителиальных клеток, действует на ферментные процессы, участвующие в клеточной регенерации, улучшает секрецию слизи, тормозит обратную диффузию ионов водорода, корригирует недостаточность пилорической функции, тормозит дуоденогастральный рефлюкс; кроме того, карбеноксолол обладает минералокортикоидными свойствами.

Следует упомянуть также сульпирид, влияющий на задний гипоталамус, снижающий симпатический тонус, увеличивающий микроциркуляцию в слизистой желудка и тонизирующий психическую сферу, солкосерил — концентрированный экстракт крови телят, стимулирующий окислительное фосфорилирование и синтез АТФ, всем известный оксиферрикорбон, а также интенсивно изучающиеся за рубежом новые синтетические противоязвенные препараты (гастрозепин, пирензепин и др.).

Мы остановились на некоторых новых препаратах и методах лечения, которые еще не нашли широкого практического применения. Хотим надеяться, что это будет стимулировать отечественные исследования, для успешного проведения которых имеется достаточно сил и возможностей.

Поступила 1 апреля 1978 г.

УДК 616.33—002.44—007.251—089

НЕКОТОРЫЕ ВОПРОСЫ ПАТОГЕНЕЗА И ЛЕЧЕНИЯ ПЕРФОРАТИВНЫХ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫХ ЯЗВ

К. И. Мышкин, М. А. Лагун

Кафедра факультетской хирургии лечебного факультета (зав.— проф. К. И. Мышкин) Саратовского ордена Трудового Красного Знамени медицинского института

Реферат. Предложен метод прогнозирования отдаленных исходов оперативных вмешательств при перфоративных гастродуоденальных язвах. Составлена таблица весовых значений дооперационных и интраоперационных признаков, влияющих

¹ Мы не рассматриваем здесь препараты, влияющие на моторно-эвакуаторную функцию желудка, такие как метоклопрамид (препарат реглан) и др.