

ЯЗВЕННАЯ БОЛЕЗНЬ — СПОРЫ И ПРОТИВОРЕЧИЯ

Проф. О. С. Радбиль

Всесоюзный научно-исследовательский институт медицинской и медико-технической информации МЗ СССР

«Если предмет перестает быть предметом спора, он перестает быть предметом интереса».

В. Хазлит

В 1978—1980 гг. редакция «Казанского медицинского журнала» организовала «круглый стол», заседания которого были посвящены проблемам язвенной болезни. Это было интересное и плодотворное обсуждение, полезное как с теоретической, так и с практической точки зрения. В дискуссии автор этих строк в 1980 г. указывал, «что язвы желудка и двенадцатиперстной кишки все отчетливее распадаются на многочисленные подгруппы по этиологии и патогенезу и лишь морфологический субстрат язвенного дефекта остается общим». За последние три года этот вопрос приобрел новые аспекты, и, по-видимому, настало время объективно его рассмотреть, в частности популяризируя широкий резонанс дискуссии между Роттером и Кирком по проблеме гетерогенности язвенной болезни.

Пептическую язву часто рассматривают как единое целое, как результат нарушения равновесия между силами агрессии (НСI, пепсин) и защитными силами, обеспечивающими сопротивляемость слизистой. Очевидно, против этой формулы возражать нельзя, если не настаивать на ее начальной части, согласно которой язвенная болезнь — единое целое. Язвенный синдром верхнего отдела желудочно-кишечного тракта может быть определен как синдром, характеризующийся широким спектром нарушений, сопровождаемых воспалением, образованием эрозий и язв, поражающих те отделы слизистой желудочно-кишечного тракта, которые подвергаются действию не нейтрализованного желудочного сока [6].

Различные отклонения от нормы — физиологические, биохимические, иммунологические, гистологические — наблюдаются одновременно не у каждого больного. Это обстоятельство, по мнению Роттера (1981), объясняется тем, что пептическая язва является не единой болезнью, а множеством нарушений с общим клиническим признаком: дефектом ткани желудочно-кишечного тракта в регионе, контактирующим с НСI и пепси-

Т а б л и ц а 1

Критерии гетерогенности пептической язвы

Критерии	Примеры
Редкие генетические синдромы с пептической язвой	Множественный эндокринный аденоматоз I и синдром Золлингера-Эллисона, системный мастоцитоз, синдром язвы—тремор—нистагм
Этническая вариабельность	Частота и локализация язв: дуоденальные язвы — чаще в Европе, язвы желудка — чаще в Японии. Осложнения: стенозы у больных дуоденальной язвой — в Африке и Индии, кровотечения — в Европе
Клинические генетические исследования	Локализация язвы: увеличенный семейный риск специфичен в отношении локализации, то есть язв желудка или двенадцатиперстной кишки, в том числе у близнецов
Клинические данные	Заболевание дуоденальной язвой начинается преимущественно в детском возрасте. При раннем и позднем начале дуоденальных язв наблюдаются различные осложнения
Гетерогенность в связи с данными генетического полиморфизма	Группа крови O (I) ассоциируется с дуоденальной язвой, а не с язвой желудка (его тела)
Физиологическая дифференциация	Язва желудка по сравнению с язвой двенадцатиперстной: секреция НСI и содержание пепсиногена I в сыворотке крови больше у больных дуоденальными язвами, чем у больных язвами желудка. В пределах дуоденальных язв: гиперсекреторы кислоты и нормосекреторы. Больные с гиперпепсиногемией I и нормопепсиногемией I. Увеличенная и нормальная гастриновая реакция
	Увеличенная и нормальная скорость опорожнения желудка
	Комбинированные язвы желудка и двенадцатиперстной кишки: позитивная корреляция выработки гастрина с кислотностью желудочного сока
	Гиперпепсиногенные I дуоденальные язвы против нормопепсиногенных I дуоденальных язв.
	Дуоденальные язвы с быстрым опорожнением желудка.
Генетические исследования, использующие физиологические отклонения от нормы как субклинические маркеры	Гиперфункция антральных g-клеток.

ном. Данная концепция гетерогенности, суть которой заключается в том, что язвенная болезнь состоит из различных заболеваний, подкрепляется тем, что патофизиология, равно как и генетика этих заболеваний, оказывается различной. Эти взгляды Роттер суммирует в двух таблицах, которые имеет смысл привести для того, чтобы читатель яснее представил себе существо аргументации.

Таблица 2

Генетическая и этиологическая гетерогенность при пептической язве

Пептическая язва, сочетающаяся с редкими генетическими синдромами.

Установленные отношения

Множественный эндокринный аденоматоз, тип I (гастринома)

Системный мастоцитоз

Синдром: тремор — нистагм — язва

Амилоидоз, тип IV

Предполагаемые отношения

Гиперпаратиреоидизм

Кистозный фиброз

Недостаточность альфа-1-антитрипсина

Карциноидный синдром

Синдром плотной кожи

Пахидермопериостоз

Язва пищевода

Язва желудка

сопровождается хроническим гастритом

вторичная к введению аспирина, а также других нестероидных противовоспалительных средств

Сочетание язвы желудка и двенадцатиперстной кишки

НСI Дуоденальные язвы с гиперпепсиногемией I, а также обычно с гиперсекрецией

без гипергастринемии после приема пищи

с гипергастринемией после приема пищи

вторичной при ретенции, связанной с поражением антрального отдела

Дуоденальные язвы с нормопепсиногемией

без быстрого опорожнения желудка

с быстрым опорожнением желудка

Дуоденальные язвы у детей (попытка подразделения)

нормальная секреция соляной кислоты

повышенная секреция соляной кислоты

Иммунологические формы язвенной болезни (попытка подразделения)

антитела к секретiruемому IgA

стимулируемая иммуноглобулином секреция соляной кислоты

Пептическая язва, сочетающаяся с другими хроническими заболеваниями (попытка подразделения)

пептическая язва и хронические заболевания легких (в том числе туберкулез легких — О. Р.)

дуоденальная язва и почечно-каменная болезнь (без гиперпаратиреоидизма)

дуоденальная язва и коронарная болезнь сердца

Дивертикул Меккеля

К этим таблицам Роттер дает некоторые дополнительные разъяснения с учетом как собственных взглядов, так и исследований ряда других авторов.

Рассмотрим кратко приводимые аргументы: в пользу генетической гетерогенности язвенной болезни свидетельствует существование редких отчетливо генетических синдромов, связанных с пептической язвой, из которых наиболее известен множественный эндокринный аденоматоз (синдром Вермера), тип I, характеризующийся наличием паратиреоидных, панкреатических и гипофизарных аденом. Очень важно, что панкреатические аденомы могут секретировать гастрин и вызывать таким образом тяжелое язвенное поражение (синдром Золлингера—Эллисона), которое раньше терялось в бесчисленном ряду банальных пептических язв. Гастринома поджелудочной железы и сочетающаяся с ней язвенная болезнь наблюдаются также в виде спорадической соматической мутации без семейной агрегации и без эндокринных опухолей в других органах [5].

Еще одним мультисистемным синдромом является системный мастоцитоз, осложненный пептической язвой, для которого характерны наличие избытка гистамина и гиперсекреции HCl [8a], причем в этих случаях описаны как доминантная, так и рецессивная родословные. Таким образом, существуют как гастриновые, так и гистаминовые язвы, никоим образом не являющиеся единым заболеванием. Сравнительно недавно дана характеристика редкого доминантного синдрома, которому свойственна следующая тетрада нарушений — эссенциальный тремор, врожденный нистагм, нарколепсияподобные расстройствa и тяжелое язвенное поражение двенадцатиперстной кишки [7].

Другие синдромы также демонстрируют генетическую гетерогенность и позволяют убедиться в том, что различные патогенетические механизмы могут вести к развитию пептической язвы (амилоидоз типа IV, недостаточность альфа-1-антитрипсина, гиперпаратиреонизм (при множественном эндокринном аденоматозе), карциноидный синдром, синдром плотной кожи, пахидермоперниоз).

Эпидемиологической основой гетерогенности язвы является не вызывающая сомнений этническая и географическая вариабельность частоты и особенно клинической картины заболевания, полового состава, возраста, с которого начинаются заболевание и последующие осложнения.

Общезвестно существование увеличенного семейного риска развития язвы, в том числе преобладания специфической ее локализации. В пользу этого свидетельствуют результаты изучения близнецов: локализация язвы у них обычно бывает конкордантной, когда заболевают оба из пары близнецов [3].

Комбинированные язвы, по некоторым данным, следует рассматривать как самостоятельное поражение по отношению к отдельно взятым язвам желудка и двенадцатиперстной кишки.

Существенным подтверждением гетерогенности язв является возрастной фактор, генетические различия «детской» и «взрослой» дуоденальной язвы, различная интенсивность действия семейно-наследственного фактора, частота группы крови 0 (I), соответствующая контролю, учащение кровотечений у детей и подростков. При язвенной болезни, начинающейся после 30 лет, частота ее разнообразных осложнений более значительна, семейный анамнез менее отчетлив, частота группы крови 0 (I) увеличена.

Было высказано предположение [9], что сочетание пептических язв с некоторыми хроническими заболеваниями других органов и систем связано с наследованием общих дефектов, предрасполагающих к развитию обоих заболеваний (почечно-каменная болезнь без гиперпаратиреонизма, ишемическая болезнь сердца, хронические неспецифические заболевания легких, рак легких).

Увеличивается число исследований, свидетельствующих о физиологической гетерогенности пептической язвы. Так, при язвах, локализующихся в желудке, наблюдаются средний уровень секреции HCl и нормальный или сниженный уровень пепсиногена I сыворотки крови. При дуоденальных язвах увеличены оба показателя, а при комбинированных язвах желудка и двенадцатиперстной кишки патофизиология имеет направленность, характеризующуюся наличием позитивной корреляции между выработкой HCl и гастриновой реакцией. Гетерогенна и сама дуоденальная язва. Среди больных, страдающих ею, встречаются гиперсекреторы и нормосекреторы пепсиногена I; лица, по-разному реагирующие на белковый завтрак, с различной скоростью опорожнения желудка и др.

Все больший интерес вызывают данные о наличии иммунологических форм пептической язвы, об ассоциации некоторых антигенов лейкоцитов человека с пептической язвой. Определяется наличие антител к секретируемому IgA и антител, стимулирующих секрецию HCl.

Очень важно, что каждое из описанных выше отклонений обнаружено не у всех, а лишь у некоторых больных. На основе таких различий можно сформулировать представление о гетерогенных формах язвенного поражения. При этом следует иметь в виду, что различные формы поражения отличаются друг от друга по их связям с генетическим полиморфизмом. Но, пожалуй, наиболее убедительное, по крайней мере в настоящее время, свидетельство в пользу генетической гетерогенности основано на результатах изучения семей с использованием физиологических отклонений в качестве субклинических маркеров [10]. Последние играют роль для той подгруппы больных, у которых имеются признаки, не всегда сразу распознаваемые. Как считает Роттер, отдельные язвенные синдромы могут быть разграничены путем разделения больных на группы в соответствии с различными маркерами (например, генетическо-физиологические исследования в отношении пепсиногена I сыворотки крови, опорожнения желудка, гастриновой реакции на белковый завтрак и т. п.). Оказалось, что около половины больных дуоденальными язвами имеют гиперпепсиногемию I, а остальные — нормопепсиногемию, причем первая наследуется как аутосомно доминантный признак [11]. По-видимому, имеется подгруппа класса нормопепсиногемии I, при которой наблюдается быстрое опорожнение желудка как наследованное физиологическое нарушение, предрасполагающее к развитию язвы [9]. Эти примеры можно было бы продолжать, и они касаются не только язвенной болезни взрослых, но и язв, начинающихся в раннем детском возрасте.

Таким образом, как справедливо указывает Роттер, генетическо-семейный метод изучения потенциальных маркеров демонстрирует гетерогенность язвенной болезни и равным образом важен для установления сочетаний заболевания и физиологического маркера в определенных семьях, причем частное отклонение имеет патофизиологическое отношение по меньшей мере к одному типу пептической язвы.

В течение длительного времени при объяснении генетики пептической язвы использовали полигенную гипотезу, согласно которой наследственный компонент этого заболевания обусловлен рядом генов, действующих совместно (полигенно), что и определяет целостность генетического предрасположения к данному заболеванию. Клинически заболевание развивается, если число генов (возможно в сочетании с факторами внешней среды, то есть мультифакториально) превышает пороговый уровень. Полигенная

гипотеза предполагает, что все язвы являются разновидностями одной болезни и что патофизиология и оптимальная терапия одинаковы для всех больных язвой.

Альтернативой полигенной концепции является гипотеза о генетической гетерогенности, согласно которой существует множество форм пептической язвы, каждая из которых обладает различной генетической и патогенетической основой. Информация, свидетельствующая о генетической и этиологической гетерогенности, продолжает увеличиваться и становится все более разнообразной и поддающейся классификации, что имеет не только теоретическое, но и практическое значение. Согласно другой гипотезе, доброкачественная язва желудка и язва двенадцатиперстной кишки представляют собой единое заболевание. В пользу этой точки зрения как в отечественной, так и в зарубежной литературе приводились ранее многочисленные аргументы. Язва желудка и язва двенадцатиперстной кишки являются хроническими рецидивирующими заболеваниями, демонстрирующими много аналогичного в клинической картине, осложнениях и факторах, ведущих к обострениям или ремиссиям [4]. При этом отмечается, что в обоих случаях имеет место постоянный градиент клеточных изменений и локализация язв, связанный с параллельным градиентом нарастания секреции желудком соляной кислоты по мере все большего дистального расположения язв. Кирк (1981) считает, что невозможно разделить хронические желудочные и дуоденальные язвы, используя пилорический отдел как границу между ними. Оба типа язв развиваются в слизистой оболочке желудка, которую не представляется возможным четко классифицировать как желудочную или кишечную. Язвы непрерывно распределяются от верхнего отдела малой кривизны желудка до луковицы двенадцатиперстной кишки и даже ниже ее. Язвы желудка тесно связаны с соединением между проксимально расположенной слизистой дна желудка и дистально расположенной патологически измененной слизистой. Распространение изменений слизистой оказывает влияние на локализацию указанного соединения и таким образом на уровень изъязвления. Изменения слизистой, как и другие отклонения, наблюдающиеся между дистально расположенной язвой желудка и язвой двенадцатиперстной кишки, незначительны.

Как полагает Кирк, факторы внешней среды и наследственные факторы могут оказывать влияние на распространенность изменений слизистой, что определяет уровень ulcerации, локализацию ее по ту или иную сторону от пилоруса. Аргументы, согласно которым желудочные и дуоденальные язвы различаются в зависимости от того, как они себя «ведут» и поддаются лечению, имеют значение только в отношении риска развития рака желудка, связанного с гастритом. Оба типа язв одинаково реагируют на различные консервативные и хирургические методы лечения [4].

Существует мнение, что разделение хронических пептических язв на желудочные и дуоденальные носит искусственный характер и препятствует поискам общих этиологических факторов. Различия часто преувеличиваются путем акцентирования своеобразия не средних, а крайних форм по разным параметрам. Что касается генетических и эпидемиологических факторов, то они определяют фон изменений клеток слизистой оболочки, на которой развиваются язвы. В свою очередь распространенность изменений слизистой влияет на локализацию язвы и уровень секреции HCl, а в конечном итоге — на локализацию язвенного дефекта относительно пилорической границы.

Сопоставляя описанные точки зрения, следует признать, что гипотеза гетерогенности язв представлена более убедительно и в большей мере опирается на факты. Еще в 1972 г. была высказана мысль о гетерогенности язвенных поражений и необходимости их дифференциации [1]. В первую очередь это относилось к язвам желудка, однако уже тогда было отмечено, что язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки не отличается единством ни по своему патогенезу, ни по функциональным нарушениям [2].

Следует признать, что последовательное изучение проблемы гетерогенности язвенной болезни представляется весьма перспективным и открывает возможности теоретического и практического применения, в частности использования дифференциальной терапии. Однако для успешного продвижения в указанном направлении необходимы разработка и реализация соответствующего скрининга, который даст возможность сравнить полученные результаты и наиболее полно проанализировать данную проблему в различных аспектах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Радбиль О. С. и соавт. Клини. мед., 1972, 3.— 2. Радбиль О. С. и соавт. В кн.: Современные вопросы диагностики и лечения заболеваний органов пищеварения. Пермь, 1978, в. 1.— 3. Jensen K. Peptic Ulcer: Genetic and Experimental Aspects based on twins studies. Copenhagen Munksgaard, 1972.— 4. Kirk R. Dig. Dis. a. Sci., 1981, 26, 2.— 5. Lammers C., Stadil F., Tongeren J. Amer. J. Med., 1978, 64, 607.— 6. Meeroff J., Meeroff H. Dig. Dis. a. Sci., 1982, 27, 1.— 7. Neuhauser G., Daly R. a. o. Clin. Genet., 1976, 9, 81.— 8. Rotter J. a) Progr. Med. Gen., 1980, 4, 1; b) Ann. Int. Med. 1981, 95, 610.— 9. Rotter J., Petersen G. a. o. Ibid., 1979, 91, 372.— 10. Rotter J., Samleff I., Rimoin D. NY Acad. Press. The Genetics and Heterogeneity of common gastro-disorders. 1980.— 11. Samloff I., Devel. Dig. Dis., 1979, 2, 1.

Поступила 12 июля 1983 г.