

К вопросу о применении гистамина в диагностике и терапии желудочных заболеваний.

Д-ра П. Н. Осипова.

(С 11 кривыми).

С тех пор, как появился тонкий зонд Einhorn'a, техника исследования функции желудочных желез стала быстро совершенствоваться, и многие экспериментальные работы по изучению секреторной и двигательной способности желудка, казавшиеся еще недавно доступными лишь физиологическим лабораториям, нашли место и в клинике.

Не входя в критику и оценку многочисленных методов исследования функциональной способности желудка с помощью длительного зондирования, предложенного впервые Ehrenreich'ом в 1913 году и усовершенствованного в дальнейшем Rehfuß'ом, Bennett'ом, Горшковым и др., укажем лишь, что для этой цели одни авторы в своих работах прибегали к естественным возбудителям, другие—к химическим.

Применение естественных возбудителей, с классическим завтраком Boas-Ewald'a во главе, основано на принципе „quid natura faciat“, какового придерживается большинство русских исследователей. Отсутствие до сего времени единого пробного завтрака для фракционного способа исследования желудка объясняется тем, что каждый исследователь старается выбрать такой раздражитель, который, будучи естественным для слизистой желудка, являлся бы наилучшим сокогонным средством; при этом некоторые авторы (Яновский, Кириченко, Штейнберг и Спектор и др.), придавая особенно важное значение аппетиту в ходе желудочной секреции, предлагали при выборе того или иного раздражителя считаться и с привычными вкусовыми потребностями исследуемых субъектов (селедочный завтрак, предложенный проф. Яновским для украинского населения, и др.).

В последнее время, однако, в связи с развитием лабораторной техники, все более и более начинает чувствоваться, что не только возбудители желудочной секреции должны обладать хорошими сокогонными свойствами, но и сецернируемый клетками секрет должен быть чистым, без посторонних примесей, затемняющих истинную картину сока. Нужда в получении чистого желудочного сока особенно сказывается при изучении некоторых форм ахилий и гастритов, когда никакие нам известные естественные раздражители (завтрак Boas-Ewald'a, обед Leube, аппетитный завтрак Kurschmann'a, Probetée Strauss'a, экстракт Liebig'a, бульон, селедка, различные соки и др.) не в состоянии вызвать желудочной секреции. Правда, применение алкогольного завтрака Ehrmann'a,

Leschke и др., в особенности же коффеиновая проба Katsch'a дают нам в некоторых случаях возможность разбираться в вопросах диагностики функциональных и органических ахилий, но далеко не в достаточной степени.

Считая освещение указанного крупного отдела патологии желудка весьма важным, мы и решили, по предложению проф. М. Н. Чебоксарова, заняться изучением поведения секреторных желез желудка при действии на них химического раздражителя—гистамина, который по силе своего действия, согласно наблюдениям многих зарубежных авторов, превосходит все известные до сего времени возбудители желудочной секреции.

Прежде, однако, чем перейти к изложению результатов наших наблюдений над действием гистамина на железистый аппарат желудка, мы позволим себе вкратце остановиться на некоторых химических и фармакологических свойствах данного вещества.

Гистамин, имеющий вполне определенную химическую структуру (β -имидазолилэтиламин), получается из гистидина (β -имидазоламинопропионовой кислоты) путем отщепления карбоксильной группы. Он хорошо растворяется в горячей воде, но не растворяется в эфире, а также в гнилостойкой среде. По наблюдениям целого ряда авторов (Popielski, Keeton, Koch и Luckard, Rothlin и Gundlach, Suda и др.), будучи введен под кожу, он вызывает обильное отделение желудочного сока. Избирательное действие его на желудочные железы при парентеральном введении было доказано опытами на собаках. В этих опытах совершенно изолированный от нервов желудок отвечал на инъекцию гистамина сильным выделением сока; даже пересаженный в грудную железу лоскут желудка реагировал на подкожную инъекцию гистамина секрецией сока (Suda). Исследования на людях (Lim, Matheson и Ammon, Lim, Matheson и Schlapp в Америке, Carnot, Koskowski и Libert во Франции, Kalk в Германии) вполне подтвердили наблюдения физиологов, доказав вместе с тем безвредность и пригодность гистамина для изучения функции желудочных желез.

Ценность этого вещества особенно сказывается при изучении ахилий (Dobson, Stuber и Nathanson, Katsch и Kalk), когда никакими другими возбудителями нам не удастся вызвать выделения соляной кислоты, и только гистамин позволяет судить об остаточной функции железистого аппарата желудка при его функциональных и органических поражениях.

Желая проверить сообщения зарубежных авторов, а если возможно, и дополнить их, мы тоже поставили ряд опытов на клиническом материале, причем, по высказанным выше соображениям, намеренно выбрали преимущественно ахиликов (вернее—анацидиков). Вместе с тем, поскольку вопрос о действии гистамина на желудочную секрецию в русской литературе совершенно не освещен, мы произвели попутные наблюдения и над другими больными, а также и здоровыми субъектами.

Всего нами было обследовано 58 лиц, среди которых 1) с *ulcus ventriculi* было 5, 2) с *ulcus duodeni*—1, 3) с *gastritis acid*—3, 4) с *gastritis subacida*—3, 5) с *gastritis anacida*—10, 6) с *colitis chr.*—2, 7) с *cholecystitis chr.*—3, 8) с *tbc pulmonum*—2, 9) с *morbus sprue*—1, 10) с *sclerosis disseminata*—1, 11) с *lues hepatis*—1, 12) с *asthma bronchiale*—1, 13) с *appendicitis chronica*—2, 14) с *anaemia perniciosa*—2, 15) с *pneu-*

monia crouposa—1, 16) с carcinoma ventriculi—7, 17) с carcinoma pancreatis—1, 18) с carcinoma hepatis—1, 19) с carcinoma prostatae et ventriculi—1, 20) с carcinoma vesicae felleae—1, 21) с achylia gastrica—6, 22) здоровых—3. Из них на Liebig'овский экстракт не реагировали отделением свободной HCl 38 больных, в том числе 10 с gastritis anacida, 6 с achylia gastrica, 2 с anaemia perniciosa, 2 с tbc pulmonum, 1 с pneumonia crouposa, 10 с карциномой разных органов, 2 с appendicitis chr., 2 с colitis chronica и 3 с cholecystitis chronica.

Единообразной методики исследования желудка гистамином нет. Мы при своих опытах придерживались следующих правил: у каждого больного мы предварительно производили однократное или многократное (в зависимости от показаний) фракционное исследование желудочного сока с помощью обычного пробного завтрака, принятого в нашей клинике (Liebig'овский экстракт), после чего на следующий день ставили пробу с гистамином; в некоторых случаях исследование с гистамином проделывалось в тот же день, но после того, как мы убеждались в прекращении действия завтрака. Мы умышленно остановились при своих исследованиях на экстракте Liebig'a, дабы выяснить, какой процент заболеваний сходит при нашей обычной диагностике за achylia gastrica без применения сильных возбудителей. Как правило, больным с вечера рекомендовалось ничего не есть; при явлениях застоя накануне им делали тщательное промывание желудка, а на следующий день натощак вводили тонкий зонд Einhorn'a и, только убедившись повторными выкачиваями в полном опорожнении желудка, вводили 1 куб. сант. водного раствора гистамина (1:1000) под кожу нижней трети плеча, а затем через каждые 15 минут выкачивали до отказа желудочное содержимое. Над каждой порцией последнего проделывались обычные клинические исследования,—отмечались цвет, запах, осадок, количество сока, содержание свободной HCl, пепсина по Метту и хлора по Volhard'y (последний определялся преимущественно у анацидиков).

В нашем распоряжении был гистамин в растворе фирмы Bayer'a, в небольших ампулах в 1,2 куб. см., и эргамин Wellcome'a в таблетках по 1 mgr, которые очень быстро растворяются в горячей воде. Разницы в действии указанных препаратов мы не видели, но гистамин Bayer'a более удобен для опытов, и после его впрыскиваний не бывает того жжения, на которое жаловались больные после инъекций эргамина.

Как второстепенную частную реакцию организма на введение гистамина, нужно отметить часто наблюдаемое покраснение лица, шеи, верхнего отдела туловища и иногда предплечий; на другие части тела краснота распространяется реже, хотя в одном случае бронхиальной астмы мы наблюдали даже резкое покраснение всего тела,—кроме стоп и отчасти голеней,—длившееся 45 минут. На месте инъекции часто бывает эритема характера крапивницы, которая держится недолго. Кровяное давление после введения гистамина обычно падает, пульс бывает учащен, вместе с тем исследуемые пациенты отмечают пульсацию в голове, сердцебиение, головные боли, ощущение жара и т. п., но все эти явления длятся обычно недолго (20—30 мин.), достигая своего максимума через 5—10 мин. после впрыскивания.

Некоторые авторы, работавшие с гистамином, отмечают после него приступы тошноты и рвоты, объясняя эти явления действием гистамина.

на желудочную мускулатуру; мы при своих исследованиях, однако, ничего подобного не видели; напротив, в одном случае язвы желудка с упорной рвотой введение гистамина вызвало прекращение рвоты через 3 минуты после инъекции, причем одновременно совершенно затихли и боли в желудке, ранее не дававшие больному покоя.

Во избежание сильных реактивных явлений Carnot и Koskowski рекомендуют делать инъекции гистамина в наружную часть бедра, а Katsch и Kalk—в предплечье, причем последние авторы советуют при резких вторичных явлениях с угрожающими симптомами накладывать эластический бинт на верхнюю часть руки и путем кратковременных расслаблений его умерять поступление гистамина в общий круг кровообращения. Имея в виду этот совет Katsch'a и Kalk'a, мы подкожные выпрыскивания гистамина делали всегда в нижнюю треть плеча, оставляя верхний отдел его свободным для наложения эластического жгута; впрочем прибегать к последнему нам ни разу не пришлось. Надо заметить, что Teschen-dorf, применив в двух своих случаях наложение бинта, хотя и видел действительно быстрое исчезновение общей реакции (головных болей, красноты лица и др.), но в ущерб постановке гистаминовой пробы: он не получил ожидаемых изменений со стороны желудочной секреции. Таким образом наложение бинта имеет, наряду с хорошими сторонами, и отрицательные.

Внутривенных вливаний гистамина мы избегали, так как, с одной стороны, по наблюдениям Н. Hashimoto при таком способе введения гистамин обнаруживает сильную ядовитость, а с другой—наблюдения некоторых авторов (Delhougne) показывают что при внутривенном введении гистамина не вызывает секреции сока; равным образом его действие не обнаруживается и при употреблении per os.

Дозировка гистамина точно не установлена: одни авторы (Katsch и Kalk) считают дозу в 0,5 mgr. достаточной во избежание сильных реактивных явлений, другие пользуются дозой в 1 mgr. (Carnot, Koskowski и Libert) и даже большей, доходя до 1,5 mgr. (Delhougne) и 3—4 mgr. (Stuber и Nathanson). Мы при своих исследованиях пользовались обыкновенно дозой в 1 mgr., так как наблюдения показали нам, что инъекция 1 mgr. гистамина вызывает иногда появление свободной соляной кислоты там, где доза в 0,5 mgr. показывает полную ахилию.

Быть может, различной дозировкой гистамина объясняется тот факт, что введение одновременно с ним атропина или пилокарпина по одним авторам изменяет секрецию сока, по другим—нет. Так, Delhougne, вводя одновременно с гистамином под кожу до 1,5 mgr. атропина и до 1 mgr. пилокарпина, не видел ни разу изменения в секреции желудочного сока. Напротив, Strauss и Steinitz при одновременном введении 0,5 mgr. гистамина и 1 mgr. атропина наблюдали повышение кислотности и ясное уменьшение количества сока; точно также при введении 0,5 mgr. гистамина и 1 mgr. пилокарпина подкожно они заметили уменьшение кислотности и сильное увеличение количества сока.

Мы тоже поставили несколько опытов с атропином (5 опытов), морфием (3) и адреналином (1), но заметных изменений, по которым можно было бы судить о влиянии их на ход секреции после инъекции 1 mgr. гистамина, уловить не могли. Gilbert, Benard и Bouttier, ставившие опыты на птицах, кошках и собаках, тоже пришли к выводу, что

инъекции атропина, морфия и адреналина не меняют действия гистамина на железистый аппарат желудка.

Насколько правильны выводы Strauss'a и Steinitz'a и др. относительно действия атропина и пилокарпина, мы не можем судить, без тщательной проверки на большем материале, но невольно, повторяем, приходит мысль, не является ли причиной противоположных выводов различных авторов разница в дозах. Быть может, доза в 0,5 mgr. гистамина, которую пользовались Strauss и Steinitz, Katsch и Kalk, не служит максимальной для желудочных желез, и есть еще „запасная энергия клеток“, на которую можно воздействовать теми или иными ваго- и симпатикотропными веществами. Если вспомнить старые опыты Molnár'a, Зеленого и Савича с парентеральным введением Liebig'овского экстракта, или опыты Edkins'a с желудочным секретинном, по которым атропин не задерживает секреции желудочного сока при введении даже указанных химических возбудителей, то становится еще более непонятным, каким образом при наисильнейшем возбудителе желудочных желез — гистамине атропин и пилокарпин могут изменять секрецию.

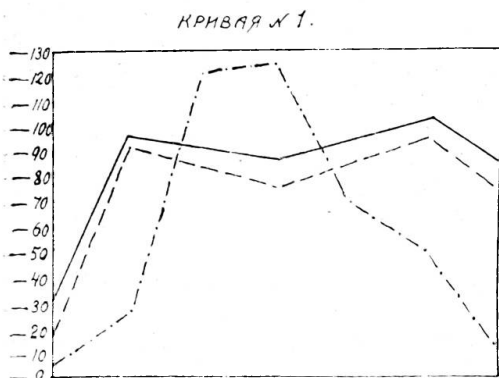
После этого краткого обзора вопроса о влиянии гистамина на секреторную функцию желудочных желез перейдем к рассмотрению полученных нами результатов.

Действие гистамина у здоровых людей обычно наступает через 5—10 мин. и достигает своего максимума через 30—45 мин., когда отмечаются наибольшая секреция желудочного сока и наибольшая кислотность. Почти как правило, отделение свободной соляной кислоты у здоровых идет параллельно с секрецией сока. При наличии normoaciditas (экстр. Liebig'a) гистамин вызывает отделение свободной HCl, в среднем до 60—70. Сокоотделение длится до 1½—2 часов, количество извлекаемого за это время желудочного сока составляет от 150 до 200 к. с. Получаемый после инъекции гистамина сок абсолютно прозрачен, лишь слегка опалесцирует; переваривающая сила его всегда выше, чем при обычном пробном завтраке (до 14 мм. по Метту при 24-часовом пребывании в термостате); количество отделяемой слизи незначительно, почему для химических и цитологических исследований сок этот особенно пригоден. Кривую при normoaciditas можно грубо охарактеризовать как „schnellende Kurve I“ Strauss'a и Steinitz'a, имеющую крутой подъем с одной вершиной и довольно быстрое падение до 0.

Что касается действия гистамина на больной желудок, то вывести какие-либо определенные кривые секреции сока, характерные для различных болезненных форм, невозможно. Правда, с некоторой натяжкой можно говорить о кривой HCl „типа плато“ (Rompe) при язве желудка или о лестничной (зубчатой) форме при ulcus duodeni, но считать их абсолютно патогномичными для указанных заболеваний все же нельзя.

Из 5 случаев язвы желудка в 3 мы действительно получили (см. кривую № 1) кривые, несколько похожие на тип плато (Rompe), но остальные две скорее приближались к schnellende Kurve I Strauss'a и Steinitz'a. Во всех этих случаях наблюдалась обильная секреция желудочного сока, достигавшая максимума через 30—45 мин., а кривая HCl обычно не шла параллельно уменьшению секреции сока. Кривые количества извлеченного сока и HCl были во всех 5 случаях выше нормы.

В одном случае язвы желудка (натошак кислотность $\frac{44}{60}$, количество сока—50 куб. см.) при исследовании Liebig'овским экстрактом мы получили максимальную кислотность в IV порции (свободной HCl—104, общая кислотность—120); после инъекции 0,5 мгр. эргаминна же максимальная кислотность была в III порции (через 45'): свободной HCl—137 (0,5 %), общая кислотность—147; количество извлеченного за 1 час желудочного сока составляло 337 куб. с. После IV порции была сделана дополнительная инъекция 0,5 мгр. эргаминна. Опыт этот был поставлен с целью выяснить, как реагируют после проделанной только что



сложной работы желудочные клетки, которые и без того находятся в состоянии „патологического раздражения и патологической слабости“ (по Зимницкому),—не наступит ли торпора на почве утомления их при повторном раздражении гистамином. Опыт дал следующие результаты:

	За 1-ый час			За 2-ой час		
	Своб. HCl	Общ. кисл.	Колич. сока	Своб. HCl	Общ. кисл.	Колич. сока
Через 15 мин. . . .	110	124	107	120	130	70
„ 30 „ . . .	128	139	96	140	150	76
„ 45 „ . . .	137	147	76	115	129	67
„ 60 „ . . .	115	127	58	85	102	45
Сумма . . .	490	537	337	460	511	258

Переваривающая сила по Метту—8—10 мм.

Как показывает таблица, торпора здесь не наступило, но кривая HCl приняла более лабильную форму: она вновь дала подъем вверх, достигнув асимпты через 30', и затем круто спустилась вниз. Количество сока, извлеченного за 1-ый час, составляло 337 куб. см., за 2-ой—258; суммарная кислотность за 1-ый час— $\frac{490}{537}$, а за 2-ой— $\frac{460}{511}$. Отсюда видно, что,

хотя железистые клетки желудка в приведенном случае язвы и реагировали на повторное раздражение гистамином повышением концентрации водородных ионов, но повысить отделение сока они оказались не в состоянии; вместе с тем и способность к концентрации ионов быстро упала.

Опытов с повторным введением больших доз гистаминна мы не ставили во избежании сильных реактивных явлений, но и по приведенному сейчас случаю можно говорить о некотором утомлении железистых клеток желудка при чрезмерной работе под действием гистаминна.

Над этим же пациентом был поставлен и опыт с атропином, спустя 10 дней после первого исследования гистамином. Втечение указанного

срока больной получил 20 впрыскиваний 1‰ раствора сернокислого атропина, по 0,5 куб. см., 2 раза в день. За 1½ часа до исследования, при пустом желудке, ему было введено подкожно 0,5 mgr. атропина, после чего была сделана инъекция 0,75 mgr. гистамина с одновременным введением 1 куб. см. 1‰ атропина. Исследование дало следующие результаты:

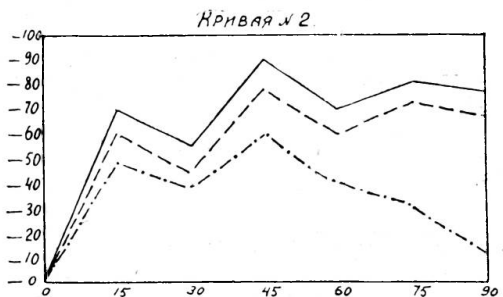
	Своб. HCl	Общ. кисл.	Колич. сока	Переварив. по Метт у.
Через 15 мин.	120	127	78	8,5 мм.
„ 30 „	142	149	97	8,75 „
„ 45 „	147	153	76	9,0 „
„ 60 „	127	136	50	7,75 „
„ 75 „	108	115	15	—
„ 90 „	114	130	11	8,5 „
„ 105 „	В виду забрасывания желчи дальнейшее исследование не производилось.			

Из приведенной таблицы видно, что после инъекции 0,75 mgr. гистамина даже после длительной атропинизации и при одновременном введении большой дозы атропина резкого изменения в секреции желудочного сока не произошло.

Здесь уместно еще упомянуть об интересном факте, на который мы натолкнулись во время наших исследований и который оставляем пока без объяснения: в 3 случаях язвы желудка мы видели полное прекращение у больных самостоятельных болей течение 3—5 дней, а в одном случае после двухкратного введения по 0,5 mgr. гистамина с промежутками в 7 дней больной течение даже целого месяца не жаловался на боли (дальнейшая судьба его неизвестна), тогда как раньше всякий глоток пищи вызывал у него сильнейшие боли и приступы тошноты. Объясняется ли такое явление местным влиянием гистамина на желудок, или оно есть результат общего действия,—трудно сказать. С таким же фактом мы встретились в одном случае гиперацидного гастрита, где больной пришел на 6-ой день после инъекции гистамина с заявлением, что он „чувствует себя перерожденным и может кушать все без болей“. Видели мы также субъективное и даже объективное улучшение после повторных инъекций гистамина и в целом ряде случаев ахилии, о чем будет речь ниже.

В одном случае язвы 12-перстной кишки мы имели „climbing type“ Rehfuß's'a, но такую же лестничную кривую мы получили и в одном случае люэтического цирроза печени (см. кривую № 2). Отличие заключалось лишь в большем количестве сока при *ulcus duodeni*; кислотность в обоих случаях была высокая. Таким образом считать лестничную кривую патномоничной только для *ulcus duodeni* не приходится (согласно наблюдениям Миркина, Могилевского и Рабиновича такую кривую можно наблюдать при исследовании алкогольным завтраком Leschke в 80 ‰).

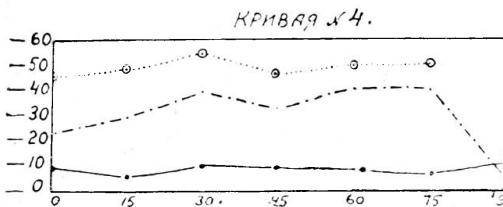
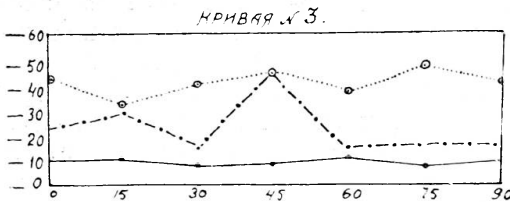
Случаев гиперацидного гастрита в нашем распоряжении было 3. Вывести какую-либо определенную кривую для этого рода болезней же-



лудка невозможно. Кислотность здесь доходила до $\frac{104 (0,37\%)}{112}$, количество извлеченного сока колебалось от 150 до 213 куб. см., действие гистамина длилось в среднем 1 ч. 30 мин.; кривая имела во всех 3 случаях лишь один под'ем через 30—45 мин.

Еще более разнотипные кривые были нами получены при субацидных гастритах. Наряду с кислотностью, доходившей, после инъекции 1 mgr. гистамина, до 60—80, мы имели случаи, где количество свободной HCl было не выше 12—15; общее количество извлекаемого сока во всех этих случаях (3) не поднималось выше 90, действие гистамина длилось от 1 до 2 часов, переваривающая сила по Метту была ниже, чем при *normoaciditas*.

Особенного внимания заслуживает в нашем материале случай *morbus Sprue*. Как известно, это заболевание, сопровождающееся атрофией слизистой всего пищеварительного тракта, неизбежно ведет к полной ахилии желудка. В нашем случае желудочные клетки еще в состоянии были выделять, реагируя на Liebig'овский экстракт, до 20 свободной HCl (0,07%) во II порции. Исследование, произведенное с тем же завтраком за 7 месяцев перед тем, показывало максимальную кислотность в IV порции (88) (действие завтрака длилось $2\frac{1}{2}$ часа), тогда как при последнем исследовании в IV порции свободной HCl совершенно не было. На инъекцию 0,5 mgr. гистамина больной реагировал отделением свободной HCl в течение 1 ч. 15 мин. с максимальной кислотностью во II порции (30); количество сока было весьма незначительно. При следующем исследовании мы ввели 1 mgr. гистамина дробно по 0,5 с промежутком в $\frac{1}{2}$ часа. При этом мы получили резкий под'ем кривой HCl с 20 во II порции до 60 в III, но количество сока было также незначительно: в течение 1 ч. 30 мин. выкачано лишь 16 куб. см. его. Переваривающая сила сока по Метту была довольно высокая: 6,5 мм. во II порции и 9,5 мм.—в III.



Описанный случай представляет интерес в том отношении, что здесь выделение свободной HCl и секреция сока не соответствовали друг другу. Если мы, впрочем, в данном случае имели очень слабое отделение сока при довольно высокой кислотности, то в ряде других случаев, напротив, при низких процентах свободной HCl или даже при полном отсутствии ее наблюдалась обильная водянистая секреция—*hydrorrhoea* (см. кривые № 3 и № 4).

В качестве примера приведем два случая полных ахий (один случай доброкачественной ахилии—кривая № 3 и один случай рака поджелудочной железы—кривая № 4), где после инъекции гистамина не было отделения ни свободной соляной кислоты, ни пепсина, но еще имелась обильная секреция чистого водянистого сока. Количество извле-

ченного сока равнялось здесь 115 куб. см. в первом случае и 238—во втором, причем сокоотделение продолжалось $1\frac{1}{2}$ —2 часа.

Факт этот был подмечен уже и ранее многими авторами. Katsch и Kalk рассматривают гидроррею, как примитивную функцию желудочных желез, выделяя ее в особую группу ахилий. Некоторые авторы (Bouttier) придают ей особое дифференциально-диагностическое значение, считая ее характерной для рака желудка. Однако наши наблюдения не подтвердили этого положения: из 11 случаев рака различных органов мы только в одном, приведенном выше, случае рака поджелудочной железы видели типичную гидроррею; с другой стороны подобную же картину дал и вышеприведенный случай первичной ахилии.

Указанный факт представляет, нам кажется, большой интерес с физиологической точки зрения. Heilmeyer в своих опытах с наперстянкой тоже наблюдал, что в некоторых случаях концентрация HCl быстро падала, а секреция сока еще продолжалась в достаточно обильном количестве. На основании этого он делает вывод, который идет в разрез с Павловской теорией, гласящей, что обкладочные клетки желудочных желез вырабатывают HCl всегда одной и той же концентрации, и что процентные колебания в ту или другую сторону объясняются лишь скоростью сокоотделения и нейтрализацией слизи, — чем быстрее отделение сока, тем менее успевает он нейтрализоваться слизью и тем, следовательно, выше бывает концентрация HCl; обратное наблюдается при медленном отделении сока. Такое предположение, сделанное Павловым на основании физиологических опытов на собаках, повидимому, не соответствует тому, что мы наблюдаем при постановке клинических опытов над больным желудком.

(Окончание в след. №).

