

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

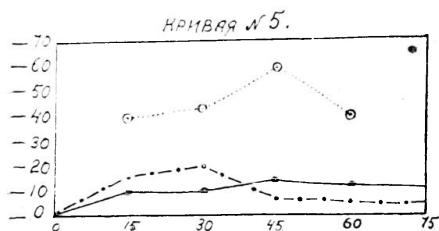
Д-ра П. Н. Осипова.

(С 11 кривыми).

(Окончание).

В противоположность водянистой секреции мы встретились, в одном случае ахилии, с выраженной секретной чистой слизи (см. кривую № 5).

Произведенное здесь двукратное исследование с гистамином дало совершенно одинаковые результаты: отсутствие натощак сока, отделение тягучей слизи после инъекции 1 mgr. гистамина с наибольшим количеством во II порции (20 куб. см.), полное отсутствие HCl и пепсина. Возможно, что мы здесь, наряду с вполне приспособленными к отделению слизи бокаловидными клетками, имели несовершенный или даже вовсе не развитый аппарат для выработки HCl и пепсина.



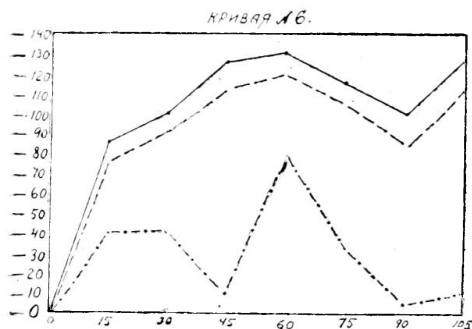
Такая дисфункция в работе желудочных желез вполне возможна, поскольку с парциальными поражениями их нам приходится иметь дело нередко при различных ахилиях. Так, из 38 обследованных нами случаев ахилий в 7 случаях после гистамина мы имели наличие лишь пепсина и хлора, в 10 — полное отсутствие HCl и пепсина, в остальных же случаях было выделение HCl различной концентрации: у 15 ахиликов

количество свободной HCl колебалось в пределах 8—36, в 5 случаях оказалась normoaciditas, а в одном — даже hyperaciditas. Последние 6 случаев, повидимому, относятся к группе функциональных ахилий без заметных органических изменений.

Особенного внимания заслуживает случай, где проба с Liebig'овским экстрактом показала наличие

ахилии, тогда как инъекция гистамина обнаружила hyperaciditas (кривая № 6).

Пациент этот только что перенес перекрестное крупозное воспаление легких и жаловался на боли в подложечной области. Назначение соляной

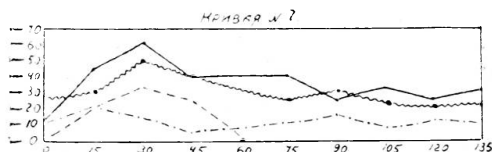


кислоты с пепсином не дало здесь никакого эффекта. Произведенное повторное исследование желудка через неделю подтвердило первый анализ, т. е. оказалась ахилия. Тогда мы с целью выяснения рода последней вырыснули 1 mgr. гистамина, после чего в течение 1 ч. 45 м. выкачали 215 куб. см. чистого сока с наибольшим отделением его в IV порции (80 куб. см.) и быстрым падением до 0 в дальнейшем. Наибольшая кислотность была тоже в IV порции ($\frac{120}{130}$), но кривая ее вплоть до прекращения сокоотделения оставалась на высоких цифрах; переваривающая сила по Метту колебалась от 8 до 13 мм. После опыта с гистамином больной сразу же заметил прекращение болей и выписался относительно здоровым через две недели. Этот опыт является хорошим подтверждением того, что клетки желудочных желез во время и вслед за перенесением острых инфекционных заболеваний находятся в состоянии лишь функционального угнетения и на непосредственное раздражение гистамином отвечают поэтому максимальной секрецией сока.

Группу органических ахилий составляют преимущественно ахилии вторичного происхождения. Из болезненных форм, ведущих к ахилии, мы особо отметим лишь карциному и пернициозную анемию, т. к. вывести характерные особенности для прочих болезненных форм (холецистит, аппендицит, колит и пр.) после пробы с гистамином нам не удалось, да и не было достаточного материала; что касается туберкулеза, то при нем, по наблюдениям Delhousse'a, реакция на гистамин обычно замедлена и ослаблена, но содержание пепсина не уменьшено.

В нашем распоряжении, как уже указывалось выше, было 11 случаев рака различных органов, причем в одном из них наблюдалось отделение свободной соляной кислоты на Liebig'овский экстракт, 4 реагировали отделением HCl лишь на гистамин, в 2 случаях было выделено только пепсина, а в 4—полная ахилия. Секретируемый желудочными клетками сок при раках желудка был в большинстве случаев мутный, иногда с примесью крови; продолжительность выделения его равнялась 2—2½, а иногда и 3 часам, количество было непостоянно; переваривающая сила пепсина (там, где он выделялся) была ниже нормы, кривая его не зависела от кривой HCl, хотя чаще шла параллельно с последней; в большинстве случаев кривая HCl была короче кривой пепсина (см. кривую № 7).

Едва ли правилен вывод Teschendorff'a, что в тех случаях, где после гистамина нет отделения HCl,—нет и пепсина. Мы имеем в своем распоряжении 17 случаев, где не было выделения HCl, и из них 7 от-



вечали на гистамин выделением пепсина, причем перевариваемость по Метту в одном случае доходила до 8 мм.

Особенного внимания заслуживает в нашем материале один случай пернициозной анемии. Случай этот интересен тем, что при первом исследовании гистамином здесь были найдены в желудочном соке лишь следы пепсина, после же проведенного клинического лечения большими дозами железа, наряду с субъективным улучшением и восстановлением почти

нормальной картины крови, усилилась и ферментативная функция желудочных желез: перевариваемость поднялась до 5 мм. по Метту при 24-часовом пребывании в термостате при 37°. Напротив, в другом случае пернициозной анемии, окончившемся летально, желудок не отвечал на гистамин отделением пепсина; количество сока было весьма незначительно (30 куб. см. за 2 ч. 30 мин.), и выделение его совершалось неравномерно, с перерывами.

В отношении общей реакции на гистамин этот второй случай пернициозной анемии напоминал случаи рака с явлениями кахексии: так же, как и у большинства карциноматозных больных, здесь после инъекции гистамина общей реакции (покраснения лица, сердцебиений, головных болей и т. п.) не было. Вообще уже по отсутствию гиперемии лица и красноты на месте инъекции гистамина мы с положительностью говорили, в некоторых случаях, о раке там, где диагноз последнего колебался. Конечно, этот симптом не является постоянным и специфичным только для раковых заболеваний (он, вероятно, является признаком вообще кахексии или общей интоксикации организма; так, в случае *morbus Sprue* вторичной реакции на гистамин тоже не было), но он может служить важным диагностическим подспорьем в случаях подозрительных на злокачественное новообразование.

Необходимо отметить также, что гистамин действует на желудочные железы вне зависимости от общей реакции. В нашем распоряжении был случай начинающегося рака желудка, где после Liebig'овского экстракта максимальная кислотность желудочного сока в IV порции равнялась $\frac{20}{34}$,

а после инъекции 1 мгр. гистамина она дошла в III порции до $\frac{50}{78}$; соку было выкачано в течение часа 150 куб. см. При всем том признаки вторичной реакции на гистамин здесь отсутствовали.

Чтобы иметь полное представление о действии гистамина на желудочные железы, остановимся вкратце еще на вопросе о выделении хлоридов. нас интересовали, главным образом, изменения этого выделения под влиянием гистамина у ахиликов, в связи с выдвинутой в последнее время теорией Katsch'a и Kalk'a о хлоридосекреции, как самостоятельной функции желудка. К сожалению материал, которым мы располагали, слишком невелик, и потому заранее считаем нужным оговориться, что приводимые нами средние процентные содержания хлоридов не претендуют на точность, а являются лишь ориентировочными.

Наши наблюдения в этом направлении относятся к 19 больным, которые по характеру заболевания распределялись так: 1) *anaemia perniciosa*—2, 2) *carcinoma ventriculi* и др. органов—6, 3) *achylia vera*—6, 4) *anaciditas*—5. Кроме того, сюда вошли 2 случая с выделением HCl на гистамин. Самые низкие цифры общего количества хлора, полученные нами после инъекции 1 мгр. гистамина, приходились на случаи *anaemiae perniciosae* (среднее процентное содержание хлора здесь было равно 0,14%); второе место занимали случаи рака желудка и др. органов (0,195%) и третье, — если всех ахиликов и анацидиков включить в одну группу, — случаи *anaciditas benigna* (0,28%). Средние цифры хлора натошак оказались подверженными большим колебаниям, причем наибольший процент падал на *anaemia perniciosa* (0,41%), наименьший — на *anaciditas benigna* (0,21%); для случаев рака процент этот был равен 0,22.

Не придавая большого значения цифрам общего количества хлора натошак, где могут играть роль и случайные моменты (забрасывание дуоденального сока, попадание со слюной и т. п.), посмотрим, можно ли по количеству хлора в чистом желудочном соке судить о том или ином заболевании желудка. Reissner, а впоследствии Wiener, считали повышенное содержание хлора в желудочном соке одним из постоянных признаков рака. Из приведенных выше средних цифр общего количества хлора после пробы с гистамином видно, что больший процент хлора приходился у нас на долю доброкачественных ахилий. Правда, в одном случае рака желудка мы имели 0,39% хлора, но этот случай—единичный; кроме того, цифры 0,35—0,4 встречались у нас и при доброкачественных ахилиях. За то в 2 случаях рака желудка количество хлора достигло лишь 0,16%, т. е. здесь можно было говорить о пониженном содержании хлора в соке. Если принять за норму его у здоровых 0,38% (по Katsch'y и Kalk'y).

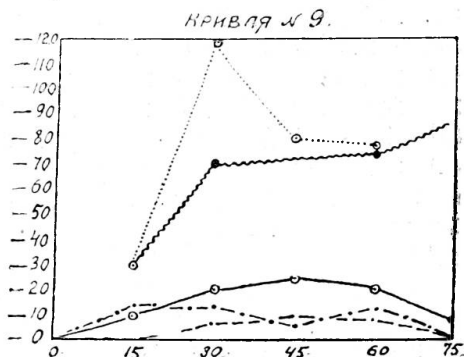
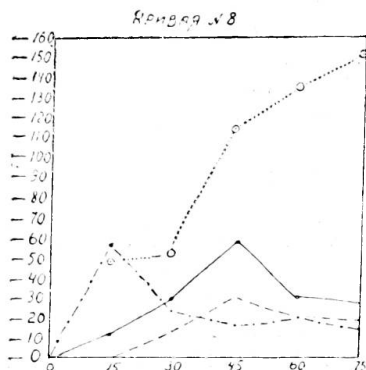
Приведенные противоречивые цифры процентного содержания хлора в соке различных желудочных больных красноречиво говорят за то, что содержание это не является диагностическим признаком определенных заболеваний желудка. По выделению хлоридов, нам кажется, можно судить лишь о степени поражения функции желудочных желез независимо от болезненной формы. К такому заключению по данному вопросу пришло большинство авторов (Heilmeyer, Katsch и Kalk, Миркин, Могилевский и Рабинович и др.), к нему присоединяемся и мы. При этом, чем лучше сохранился железистый аппарат желудка, тем выше кривая хлоридов, и, наоборот, низкий процент последних наблюдается в большинстве случаев при глубоком нарушении функции желудочных желез.

В подтверждение этого приведем несколько наших наблюдений, относящихся к случаям с *anaciditas benigna*. Как указывалось выше, среднее процентное содержание хлора для этой группы больных равно 0,28%. Но, если различать *achylia vera* и *anaciditas*, как две самостоятельные группы, то среднее процентное содержание хлора для первой группы будет равно 0,266, для второй—0,294. Таким образом при *achylia vera*, когда нарушена и ферментативная функция железистого аппарата желудка, кривая хлоридов ниже, чем при *anaciditas*, при которой более тонкая и дифференцированная функция выработки HCl (по Heilmeyer'y) угасла, но выделение хлоридов и пепсина на гистамин еще сохранилось. Разница в 0,028%, правда, невелика, но ведь и *anaciditas* есть уже грозный симптом близкого пангастрита и скорой гибели всего железистого аппарата желудка с наступлением истинной ахилии.

Не останавливаясь на характеристике отдельных Cl-кривых, я хотел бы еще раз подчеркнуть, что низкие цифры хлоридов являются выражением глубокого нарушения функции железистого эпителия желудка. При этом тот факт, что хлориды являются непрерывной составной частью желудочного сока при любом заболевании, и то, что кривые их вполне самостоятельны, в большинстве случаев совершенно не зависят от кривой пепсина и даже от выделения HCl (см. кривые № 8 и № 9), говорит за то, что хлоридосекретция есть, вероятно, функция самостоятельная и притом наиболее примитивная.

Мы менее склонны разделять мнение Rosemann'a о 2-моментной фазе отделения свободной соляной кислоты, а более готовы присе-

диниться к предположениям Katsch'a и Kalk'a, что хлоридосекреция есть самостоятельная, независимая от выделения HCl, функция желудка. Впрочем вопрос, за счет деятельности каких клеток желудка совершается отделение хлора, нужно считать еще пока открытым.



В заключение небезынтересно будет остановиться на вопросе о терапевтическом применении гистамина и о влиянии длительной гистаминизации на желудочные железы вообще. Уже выше нами было отмечено, что у некоторых больных даже после однократного введения гистамина наблюдалось субъективное улучшение, а иногда (при функциональных ахилиях) и установление на длительное время нормальной кислотности. Имея ввиду этот факт, а также будучи уверены в безвредности гистамина для организма, мы решили использовать этот препарат, как средство лечения некоторых форм ахилий и гипопептических гастритов. Так как лечение этой группы больных связано с систематическим введением гистамина, то нам важно было выработать дозу и промежутки между отдельными инъекциями. После ряда опытов мы убедились, что нельзя установить единообразного стандарта для всех больных упомянутой группы, а в каждом отдельном случае необходимо считаться с индивидуальными особенностями пациента и гистохимическим составом сока после обычной нашей пробы с гистамином. Для большинства больных, однако, как мы убедились, лечебной дозой можно считать 0,5 mgr. гистамина.

Наблюдения наши показывают, далее, что желудочные клетки, будучи выведены из первоначального равновесия после пробы с гистамином, продолжают быть возбужденными и на следующие дни; для дозы в 0,5 mgr. гистамина этот срок равен в среднем 2—3 дням. Исходя из этого расчета, мы и вводили нашим больным гистамин в большинстве случаев с промежутками в 2 дня. Лишь по мере увеличения кислотности сока этот срок мы удлиняли, производя инъекции на 5-й или на 7-й день. Более частые инъекции являются угнетающими желудочные железы и тягостными для больных. Точно также нет смысла прибегать к дозам большим 0,5 mgr. гистамина, ибо не длительностью действия самого препарата и его максимальной силой обуславливается, нам кажется, секреция сока, а степенью возбудимости желудочных желез и глубиной функциональных изменений в них: чем менее поражены желудочные железы, тем легче они могут быть выведены из первоначального равновесия, и тем длительнее период их возбуждения.

Так как дозы меньше, чем 0,5 mgr., не давали нам в ряде случаев никакого эффекта, то мы к ним впоследствии совершенно не прибегали. Что касается доз больше 0,5, то мы пробовали пользоваться ими с целью лечения некоторых случаев тяжелых ахилий, однако не получили желаемого эффекта. Очевидно, ахилии с глубокими органическими изменениями со стороны слизистой желудка не поддаются лечению гистамином. Исходя из этих соображений, мы остановились, повторяем, на дозе в 0,5 mgr. и пользовались ею во всех наших случаях, регулируя лишь промежуток между отдельными инъекциями путем систематических исследований желудочного сока после дачи Liebig'овского экстракта через каждые 2 дня.

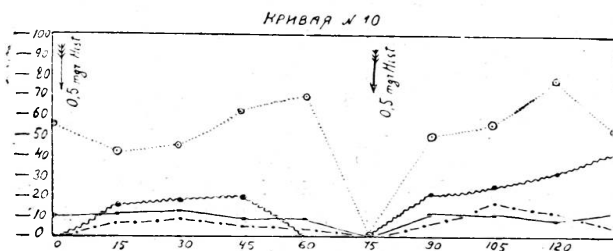
По указанному способу мы провели наблюдения над 17 пациентами, причем в эту группу входят три случая таких, где уже а priori нельзя было ожидать никакого эффекта лечения, — в одном из этих случаев был рак желудка и в двух соляная кислота совершенно не выделялась после дачи гистамина.

Carcinoma ventriculi, как известно, ведет неизбежно, за редкими исключениями, к ахилии желудка. Наш случай был интересен тем, что кислотность сока при нем была лишь слегка понижена, и в диагнозе рака некоторое время мы колебались, хотя отсутствие общей реакции на гистамин как будто говорило за рак. Вводя систематически гистамин, мы не только убедились в диагнозе рака, но и увидели наглядно, с какой постепенностью гаснет реакция на гистамин со стороны желудочных желез, пока, наконец, не устанавливается стойкая ахлоргидрия.

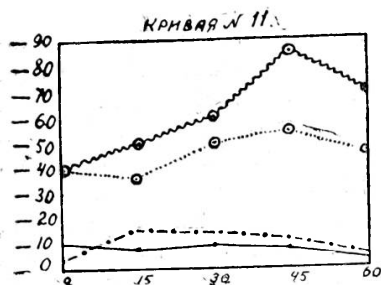
Следующие два случая, из которых в одном имелась лишь секреция хлоридов, а в другом — пепсина, интересовали нас лишь с теоретической точки зрения: изменяется ли кривая хлоридов и пепсина при длительной гистаминизации. С этой целью нами было сделано в каждом из этих случаев по 10 инъекций гистамина по 0,5 mgr. Опыты эти показали, что секреция хлоридов под влиянием гистамина не изменяется, и количество их для обоих случаев можно было рассматривать, как величину постоянную. Среднее процентное содержание хлора в одном случае колебалось между 0,12 и 0,14, в другом — между 0,17 и 0,19. Судя по этим цифрам, можно с некоторой уверенностью сказать, что в первом случае мы имели дело с более глубокими изменения со стороны железистого аппарата желудка, во втором же, где наряду с большим содержанием хлоридов имелся и пепсин, атрофический процесс, очевидно, еще не распространился на всю слизистую (см. кривые № 3 и № 10).

Что касается кривой пепсина, то она оказалась подверженной влиянию гистамина. В только что упомянутом случае, при первоначальном исследовании натошак, пепсина не было совершенно, и

лишь следы его имелись в IV порции при пробе с экстрактом Liebig'a. После систематической же гистаминизации по нашему способу ферментативная функция желудка повысилась, и при последних исследованиях пепсин уже имелся натошак (переваривающая сила сока была — 4 мм. по



Метту), а после гистамина перевариваемость доходила до 85 мм. (см. кривые № 10 и № 11).



Очевидно, функция сохранившихся пепсиногенных желез в данном случае была угнетена, а гистамин дал толчок к их работе; во всяком случае о регенерации погибших клеток речи быть, конечно, не может. В этом же смысле мы понимаем и восстановление ацидогенной функции желудочных желез, о чем будет упомянуто ниже.

С терапевтической целью нами гистамин был применен у 14 больных, из коих у 13 имела место *anaciditas benigna* при исследовании с Liebig'овскими экстрактом и в одном — *gastritis subacida*. В отношении результатов лечения случаи эти можно разбить на 3 группы: а) к первой относятся больные, у которых после лечения установилась нормальная секреторная функция желудка с полным субъективным улучшением; б) ко второй — больные, у которых наступило заметное субъективное улучшение, но количество HCl в соке не поднялось выше 15–20; в) наконец, третью группу составляют случаи, совершенно не поддававшиеся лечению гистамином.

К первой группе (куда входит и случай субацидного гастрита) относятся, повидимому, исключительно случаи функциональной ахилии, когда весь железистый аппарат анатомически цел и вполне приспособлен к работе; таких случаев было у нас 4. Вторую группу составляют 5 случаев *anaciditatis*, когда функция желудочных клеток частично угасла, но реагировать на гистамин они все же еще могут. Наконец, третью группу составляют случаи, когда никакая сила извне не в состоянии остановить прогрессирующего гастрита, и когда от гистамина нет эффекта; таких больных было у нас 5. Если грубо вывести проценты, то на I группу придется 28,6% случаев, на II — 35,7% и на III — 35,7%.

Конечно, эти цифры далеко не точны и требуют тщательной проверки на большем материале, но по ним все же можно судить о некоторых положительных результатах лечения ахиликов гистамином.

Количество инъекций в этих случаях колебалось от 5 до 12. Вообще можно принять за правило, — если первые 5–7 инъекций не дают никакого эффекта, то дальнейшее лечение гистамином не имеет смысла. Необходимо при этом постоянно контролировать результаты инъекций путем частых исследований желудочного сока. Мы производили обычно такие исследования через каждые 2 дня перед опытом с гистамином, а после инъекций гистамина вновь продолжали исследование, выкачивая сок через каждые 15 минут.

К сказанному можно добавить, что никогда никаких осложнений при лечении гистамином мы не замечали, и больные охотно соглашались на повторные исследования.

Заканчивая на этом обзор произведенных нами наблюдений, мы бы хотели еще сказать, что введение в клинику гистаминовой пробы не должно противоречить основным законам функциональной диагностики, ибо первая только дополняет последнюю, раскрывая подчас непонятные

отделы патологической физиологии. Разве не интересно, напр., выяснить, имеется ли пред нами временный функциональный торпор желудочных желез, или же функция их потеряна навсегда? Разве не вносит новая проба с гистамином, при полной безвредности его для организма, новые взгляды на секреторную и двигательную способность желудка, устанавливая новые типы хлоридосекреций, гидроррей и пр., о которых мы могли лишь смутно думать при исследованиях обычными пробными траками? Наконец, эта проба открывает совершенно новые формы терапии желудочных заболеваний, разработку которых нужно считать задачей сегодняшнего дня.

Выводы, которые можно сделать на основании изложенных наблюдений, сводятся к следующему:

- 1) Гистамин является сильнейшим и безвредным химическим возбудителем желудочной секреции, действующим при подкожном введении непосредственно на желудочные клетки.
- 2) Для суждения об остаточной функции железистого аппарата желудка при его функциональных и органических поражениях нужно пользоваться дозой в 0,001 гистамина.
- 3) Наблюдающаяся при этом общая реакция (головные боли, покраснение лица и шеи, сердцебиения и т. п.) не имеет угрожающего значения, а иногда и вовсе отсутствует (особенно нужно отметить отсутствие ее при раках).
- 4) Атропин, морфий и адреналин не меняют хода действия гистамина на желудочные железы.
- 5) По кривой кислотности, пепсина и хлоридов при пробе с гистамином нельзя судить об определенном желудочном заболевании.
- 6) Гидроррею, а также слизистую секрецию, нужно отметить, как особый вид секреции желудка, не имеющий диагностического значения.
- 7) Кривые HCl, пепсина и хлоридов мало соответствуют друг другу.
- 8) Низкие цифры хлоридов являются выражением глубокого нарушения функции железистого аппарата желудка.
- 9) Хлоридосекрецию можно рассматривать, как самостоятельную и наиболее примитивную функцию желудка.
- 10) Терапевтическое значение гистамина сводится преимущественно к лечению функциональных ахилий и органических гипохилий.
- 11) Требуется дальнейшая проверка роли гистамина в диагностике и терапии желудочных заболеваний.
- 12) Введение в клинику гистаминовой пробы дополняет пробелы функциональной диагностики желудочных страданий, раскрывая многие недоступные и подчас непонятные отделы патологической физиологии, и позволяет в ряде случаев проводить дифференциальный диагноз между органическими и функциональными заболеваниями желудка.

ЛИТЕРАТУРА.

- 1) Katsch und Kalk. Klin. Woch., 1926, № 20, № 25.—
- 2) Delhougne. Deut. Arch. f. klin. Med., 1926, Bd. 150, H. 6.—
- 3) Manasse. Münch. med. Woch., 1926, № 43.—4) Ichon. Presse

méd., 1926, № 78.—5) Cartot et Libert. Arch. des mal. de l'appar. digestif, 1925, № 10.—6) Кириченко, Штейнберг и Спектор. Врач. Газ., 1926, № 17—18.—7) Горшков. Тер. Арх., т. I.—8) Яновский. Тр. I С'езда Росс. Терап.—9) Katzenelbogen et Choisy. Arch. des mal. de l'app. digestif, 1927, № 3.—10) Heilmeyer. Deut. Arch. f. klin. Med., 1925, Bd. 148, H. 6.—11) Gilbert, Benard et Bouttier. Arch. des mal. de l'app. digestif, 1926, № 10.—12) Strauss und Steinitz. Verdauungs- und Stoffwechsel-Krankheiten, 1927, Bd X, H. 2.—13) Teschendorf. Deut. Arch. f. klin. Med., 1927, Bd. 155, H. 1—2.—14) Kalk und Kugelmann. Klin. Woch., 1925, № 38.—15) Зимницкий. О расстройствах секреторной деятельности желудочных желез. 1926.—16) Бабкин. Внешняя секреция пищеварительных желез. 1915.—17) Миркин, Могилевский и Рабинович. Каз. Мед. Журн., 1927, № 2.
