

УДК

© В.Е.Милюков, Е.Н.Долгов, К.К.Нгуен, С.В.Полунин

Факторы агрессии и защиты слизистой оболочки желудка при острой тонкокишечной непроходимости

В.Е.МИЛЮКОВ, Е.Н.ДОЛГОВ, К.К.НГУЕН, С.В.ПОЛУНИН

Factors of aggression and protection of the gastric mucosa in case of acute intestinal obstruction

V.E.MILYUKOV, E.N.DOLGOV, K.K.NGUEN, S.V.POLUNIN

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова
Государственный институт усовершенствования врачей

Острая тонкокишечная непроходимость (ОТКН) – илеус, является одним из наиболее сложных и тяжелых заболеваний в неотложной абдоминальной хирургии, дающих высокую послеоперационную летальность [43]. Больные с ОТКН составляют 3,5–14,2% от общего числа пациентов хирургических стационаров [1, 5, 26].

Успехи современной медицины позволяют спасать больных при заболеваниях, считавшихся ранее прогностически неблагоприятными. В ряде случаев, у больных, выживших после травматичных операций и тяжелых гнойных осложнений, возникают острые гастро-дуоденальные язвы, которые длительное время считались сравнительно редкой патологией [15]. Повреждения слизистой оболочки желудка возникают гораздо чаще, чем принято считать, так как в большинстве случаев острые эрозии и язвы, не имея специфических клинических проявлений, остаются нераспознаваемыми и обнаруживаются лишь при аутопсии [8]. При выборочной ЭФГДС установлено, что у больных, оперированных на органах брюшной полости, данные осложнения возникают в 2/3 случаев [8]. По данным патологоанатомов, острые изъязвления слизистой верхних отделов пищеварительного тракта выявляются у 20–50% умерших после абдоминальных операций [18].

Даже при отсутствии осложнений, острые эрозии и язвы желудка значительно утяжеляют состояние больных, повышают риск развития других осложнений, продлевают время нахождения больного в стационаре [12, 16, 31].

Наиболее опасные для жизни осложнения острых гастро-дуоденальных язв представлены кровотечением, перфорацией и их сочетанием. Летальность при осложненном течении острых гастро-дуоденальных язв достигает 80% [4, 14, 17, 18, 22, 30].

Кровотечение той или иной степени тяжести из острых гастро-дуоденальных язв развивается у 75% больных [3, 6, 18, 30]. Летальность в этой группе больных колеблется от 30 до 90% [4, 6, 17, 18, 32, 42]. При этом только у 36–37% больных возникают яркие кли-

нические проявления в виде рвоты кровью и/или мелены. Стертость клиники, связанная с общим тяжелым или среднетяжелым состоянием больных, интенсивной медикаментозной терапией в послеоперационном периоде, атипичность течения приводят к поздней диагностике этого грозного осложнения, повышению летальности в хирургических стационарах [36].

Несмотря на высокий уровень развития современной медицины, многие аспекты данной проблемы изучены недостаточно [33, 37].

В основе патогенеза формирования острых язв желудка лежит нарушение равновесия между местными факторами агрессии и факторами защиты слизистой оболочки желудка [11, 17, 18, 21, 24, 29, 40].

Особое место в патогенезе острых изъязвлений слизистой оболочки желудка занимает кислотно-пептический фактор, степень участия которого в формировании эрозий и язв желудка до настоящего времени обсуждается. По мнению большинства исследователей соляная кислота является обязательным компонентом в механизме острого язвообразования [9, 11]. Продукция соляной кислоты осуществляется обкладочными (париетальными) клетками слизистой оболочки желудка. На базолатеральной мембране париетальной клетки выявлены гистаминовые (H₂), ацетилхолиновые (M₃) и гастриновые рецепторы, возбуждение которых стимулирует образование соляной кислоты [25].

В регуляции секреции соляной кислоты в желудке участвуют центральные и периферические механизмы [25, 34]. К центральным механизмам стимуляции желудочной секреции относится активация n. vagus, с высвобождением медиатора ацетилхолина. Последний, связываясь с рецепторами обкладочных клеток, стимулирует продукцию соляной кислоты. В механизме реализации "вагусных" влияний на секреторный процесс имеет значение увеличение концентрации свободных ионов кальция в цитоплазме обкладочной клетки в результате их освобождения из внутриклеточных депо и вхождения в клетку из плазмы крови через открытые кальциевые каналы. Активация n.vagus способствует также выработке гастрина G-клетками

антрального отдела желудка [10, 25]. Гастрин, при воздействии на обкладочную клетку, способствует выходу свободных ионов кальция из внутриклеточных депо и, в конечном итоге, вызывает гиперпродукцию соляной кислоты. Таким образом, повышение функциональной активности париетальных клеток слизистой оболочки желудка, интенсивный синтез соляной кислоты в просвет желудка происходят при стрессовом воздействии на организм [19]. Точный механизм этого процесса остается неясным, но предполагают, что у людей основное действие гастрин реализуется опосредовано, через усиление продукции гистамина обкладочными клетками слизистой оболочки желудка [10, 35].

Ключевая роль в стимуляции желудочной секреции принадлежит гистамину, основным источником которого являются энтерохромофиноподобные клетки (ECL) слизистой оболочки желудка. Гистамин, продуцируемый в результате вагусной и гастринотриггерной стимуляции, связывается с H_2 -рецепторами обкладочной клетки и приводит к активизации аденилатциклазной системы с образованием циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), который выступает в роли вторичного посредника секреции соляной кислоты. Гистамин также увеличивает концентрацию свободных ионов кальция в цитоплазме обкладочной клетки, которые играют большую роль в стимуляции секреторного процесса [10, 25].

Конечный этап секреции соляной кислоты осуществляется с участием фермента H^+K^+ATP азы, расположенной на тубуловезикулярных и апикальных мембранах обкладочных клеток. Благодаря функционированию данного фермента осуществляется транспорт ионов водорода из цитоплазмы париетальной клетки в просвет желудка в обмен на ионы K^+ . Эта, так называемая, протонная помпа функционирует с участием цАМФ, ионов кальция и при наличии ионов калия, локализующихся в просвете секреторных канальцев. Блокаторы H_2 -рецепторов гистамина угнетают секрецию кислоты в желудке путем конкурентного ингибирования действия гистамина на H_2 -рецепторы обкладочных клеток. Активность H^+K^+ATP азы специфически подавляется ингибиторами протонной помпы (ИПП), которые накапливаются во внутриклеточных канальцах париетальных клеток, связывают H^+ и претерпевают внутримолекулярные перестройки, превращаясь в собственно ингибитор, который необратимо взаимодействует с SH-группами белка H^+K^+ATP азы. Восстановление активности H^+K^+ATP азы после воздействия ИПП происходит, главным образом, за счет синтеза новых молекул фермента, поэтому длительность вызванного этими фармакологическими препаратами ингибирования зависит от скорости обновления фермента (период полураспада белков протонной помпы составляет около 30-48 часов, а обновляются они каждые 72-96 часов) [10, 25].

Максимальная стимуляция кислотообразующей функции желудка отмечается первые 10 дней после операции. При этом ее "пик" приходится на 3-5-е сутки, то есть на период вероятного язвообразования [7, 23]. Повышение кислотопродукции происходит на фоне угнетения моторики желудка. Нарушение эвакуации кислого желудочного содержимого приводит к длительному воздействию соляной кислоты на слизистую оболочку желудка, что так же значительно повышает риск язвообразования [7]. Некоторые авторы придерживаются другой точки зрения, полагая, что соляная кислота не играет существенной роли в процессе язвообразования, так как острые язвы возникают в органах, где отсутствует кислотнo-пептический фактор; в широком диапазоне pH, при атрофии слизистой и ваготомии [2, 9]. Так же это подтверждается тем, что заживление дефектов слизистой происходит при неизменном уровне соляной кислоты и частота гастродуоденальных кровотечений из острых язвенных дефектов увеличивается с возрастом пациентов, когда желудочная секреция угасает. Повышение кислотности желудочного сока становится важным только тогда, когда защитный барьер повреждается раньше, чем возникает локальная ишемия. Существует мнение, что желудок обладает наибольшей чувствительностью к гипоксическому состоянию. В условиях гипоксии секреция соляной кислоты снижается и даже прекращается [38], поэтому при хирургическом стрессе, в условиях гипоксии на первый план в язвообразовании выступает снижение резистентности слизистой оболочки желудка даже к незначительному воздействию кислотного фактора [20].

Защитный барьер слизистой оболочки желудка представляет собой динамическую структурно-функциональную систему, в которой выделяют три уровня защиты:

1. Преэпителиальная защита представлена слоем слизистого геля в комбинации с секретуемыми поверхностным эпителием бикарбонатами.
2. Эпителиальная защита обусловлена гидрофобными свойствами апикальных участков мембран эпителиоцитов, содержанием ингибиторов свободных радикалов, а также регенераторной способностью эпителия.
3. Субэпителиальная защита, к которой относят адекватный кровоток по сосудам гемомикроциркуляторного русла в стенках желудка и тканевое кислотно-основное равновесие.

Таким образом, оптимальная деятельность защитного барьера слизистой оболочки желудка определяется состоянием микроциркуляции, уровнем активности многих метаболических систем клеток покровноэпителиального пласта и способностью полипотентных клеток слизистой не удерживать равновесие между пулом отторгающихся и пулом дифференцирующихся клеток покровно-ямочного эпителия [41].

К важнейшим факторам защиты относится слизистый барьер желудка [13, 27, 28, 39]. При этом важно выделить следующие барьеры, защищающие ткани гастро-дуоденальной системы от самопереваривания: первый барьер - слой слизи, покрывающий эпителий желудка и двенадцатиперстной кишки, второй - мукоидные клетки покровного эпителия, и в качестве третьего барьера можно рассматривать тканевые защитные факторы.

Важнейшими свойствами слизи является ее способность активизировать пепсин и ингибировать пептическое переваривание. Муцин желудочно-кишечного тракта устойчив к воздействию различных физических и химических агентов.

Защитная функция слоя геля при язве желудка снижена, поскольку у таких больных с поверхности эпителия желудка в слизи удалены низкомолекулярные расщепившиеся гликопротеиды [11,12].

В желудке, больше в выходном отделе, секретируется слизь, богатая нейтральными мукополисахаридами. Результаты оценки интенсивности ШИК-реакции слизистой оболочки антрального отдела желудка при различных уровнях кислотности желудочного сока с учетом характера заболевания свидетельствуют об отсутствии специфических изменений в содержании нейтральных мукополисахаридов при различных формах гастродуоденальной патологии. Вместе с тем, прослеживается отчетливая зависимость содержания нейтральных мукополисахаридов в секрете покровно-язвенного эпителия и пилорических желез от величины кислотности желудочного сока и выраженности гастритического процесса.

При исследовании содержания мукополисахаридов в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки у больных функциональным расстройством желудка и хроническим гастритом, на фоне гиперхлоргидрии выявлена повышенная функциональная активность бруннеровых желез и бокаловидных клеток, а в ряде случаев и признаки гиперплазии.

По данным литературы, у больных язвенной болезнью муцинообразование в острой фазе заболевания, с учетом кислотности желудочного сока и характера гистологической картины слизистой оболочкой желудка и двенадцатиперстной кишки, свидетельствовало о качественных изменениях в составе эпителиального муцина бокаловидных клеток крипт. У больных язвенной болезнью, независимо от локализации

язвы, выявлено парадоксальное в условиях гиперхлоргидрии снижение секреции наиболее активных сиало- и сульфомуцинов, независимо от морфологического состояния слизистой оболочки. Извращенное муцинообразование усугублялось снижением общей секреции муцина при наличии у больных сопутствующего атрофического гастрита и дуоденита.

По мнению некоторых исследователей, снижение защитных свойств слизи и образование острых язв желудка нередко связаны с рефлюксом дуоденального содержимого в желудок у больных ОТКН, вследствие детергентного воздействия желчи.

Таким образом, анализ литературных данных демонстрирует неоднозначность мнений авторов относительно роли кислотно-пептического фактора и факторов защиты слизистой оболочки желудка в развитии стрессовых язв в послеоперационном периоде у хирургических больных после устранения ОТКН. Проблемы в лечении ОТКН обусловлены как тяжестью самого заболевания, так и тяжестью его послеоперационных осложнений. Высокий процент летальных исходов говорит о неэффективности лечебных программ после оперативного устранения ОТКН, что определяет необходимость дальнейшего изучения патогенеза заболевания и его осложнений для улучшения результатов при операциях на кишечнике. Неудовлетворительные результаты лечения больных с ОТКН подтверждают необходимость подключения смежных специалистов для дальнейшего решения многих вопросов этой трудной для хирургов медицинской проблемы.

Сведения литературы о структурных изменениях в слизистой оболочке желудка при ОТКН противоречивы, не уточняются их роль и место в формировании общей клинической картины и в исходе заболевания, недостаточно исследованы изменения в динамике развития заболевания при различных видах ОТКН.

Для получения полных и объективных сведений, характеризующих состояние сосудистых и тканевых структур в стенках желудка в условиях развития ОТКН и осложнений этого заболевания необходимы специальные комплексные экспериментально-морфологические исследования. Необходимость экспериментального анализа характера и масштаба морфофункциональных изменений в стенках желудка в разные временные периоды развития патологического процесса вытекают из запросов клиники.

Список литературы:

1. Баранов Г.А. Отдаленные результаты оперативного устранения спаечной кишечной непроходимости. Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова. 2006; 7: 56-60.
2. Братусь В.Д. Дискуссионные вопросы лечения острых гастродуоденальных кровотечений. Клиническая хирургия. 1990; 4: 44-46.
3. Вербицкий В.Г., Багненко С.Ф., Курыгин А.А. Желудочно-кишечные кровотечения язвенной этиологии. Патогенез, диагностика, лечение. С-Пб. 2004; 235.
4. Верхулецкий И.Е., Луценко Ю.Г. Лечение и профилактика острых эрозий, язв желудка и двенадцатиперстной кишки у больных острым панкреатитом (обзор литературы). Украинський журнал хірургії. 2008; 2: 133-138.
5. Волков А.Н. Острая кишечная непроходимость: учебное пособие. Чебоксары. 2007; 88.
6. Гельфанд Б.Р. и др. Профилактика стресс-повреждений верхнего отдела желудочно-кишечного тракта у больных в критических состояниях. Метод. рекомендации. М.: РАСХИ. 2009; 28.

7. Горбунов В.Н., Столярчук Е.В. Гастрэктомия на высоте рецидивного профузного кровотечения после ваготомии из множественных острых язв желудка. Хирургия. 1998; 7: 56-57.
8. Горбунов В.Н., Сытник А.П., Корнев Н.Н. Сравнительные результаты хирургического лечения прободных и кровоточащих пилородуоденальных язв. Хирургия. 2001; 9: 14-17.
9. Гостищев В.К., Евсеев М.А. Значение антисекреторной терапии в лечении острых гастродуоденальных язвенных кровотечений. РМЖ. 2004; 12: 24: 1419-1424.
10. Гостищев В.К., Евсеев М.А. Патогенез рецидива острых гастродуоденальных язвенных кровотечений. Хирургия. 2004; 5: 46-51.
11. Гостищев В.К. Антисекреторная терапия как составная часть гемостаза при острых гастродуоденальных язвенных кровотечениях. Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова. 2005; 8: 52-57.
12. Гостищев В.К. Острые гастродуоденальные язвенные кровотечения: от стратегических концепций к лечебной тактике. Сеченовский вестник. 2010; 1: 29-35.
13. Дорофеев Г.И., Ивашкин В.Т. Некоторые клинико-биохимические аспекты регуляции секреции соляной кислоты и пепсина железами желудка. Терапевт. архив. 1980; II: 77-80.
14. Евсеев М.А. Профилактика стрессового эрозивно-язвенного поражения гастродуоденальной зоны у пациентов в критических состояниях. Рос. мед. журн. 2008; 16: 29: 2012-2019.
15. Ерюхин И.А. Проблема перитонита и абдоминальный сепсис. Consiliummedicum. 2005; 7: 6: 468-472.
16. Казымов И.Л. Лечение язвенных гастродуоденальных кровотечений. Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова. 2007; 4: 22-27.
17. Котаев А.Ю. Острые эрозии и язвы верхнего отдела желудочно-кишечного тракта, осложненные кровотечением. Медицина неотложных состояний. 2007; 4: 11: 9-12.
18. Кубышкин В.А., Шишкин К.В. Эрозивно-язвенное поражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта в раннем послеоперационном периоде. Хирургия. Consiliummedicum. 2004; 1: 29-32.
19. Курыгин А.А., Асанов О.Н. Оперативное лечение кровотечения из острых язв и эрозий желудка. Клиническая хирургия. 1991; 4: 45-47.
20. Курыгин А.А., Скрябин О.Н. Острые послеоперационные гастродуоденальные язвы. Ст-Петербург, 1996. 371.
21. Курыгин А.А., Стойко Ю.М., Багненко С.Ф. Неотложная хирургическая гастроэнтерология. Спб.: Питер. 2001; 568.
22. Курыгин А.А., Скрябин О.Н. Острые послеоперационные гастродуоденальные язвы. СПб.: Сфинкс. 1996; 370.
23. Латина Т.Л., Ивашкин В.Т. Современные подходы к лечению язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. РМЖ. 2001; 3: 1: 10-16.
24. Луцевич Э.В., Горбунов В.Н., Наумов Б.А., Гуськова И.И. Острые изъязвления слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки (обзор литературы). Хирургия. 1990; 2: 152-157.
25. Луцевич Э.В., Ярема И.В., Бахшалиев Б.Р. Диагностика и лечение желудочно-кишечных кровотечений. Хирургия. 1991; 9: 55-60.
26. Магомедов М.М. Острая кишечная непроходимость. Махачкала. 2007; 260.
27. Масевич Ц.Г., Горшкова В.А. Местные механизмы регуляции эвакуации соляной кислоты из желудка у больных язвой двенадцатиперстной кишки. Клиническая медицина. 1980; 7: 74-79.
28. Масевич Ц.Г., Карандашова Г.Ф., Сандаловская И.С. Защитный барьер слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки у больных язвенной болезнью. Клиническая медицина. 1980; 11: 25-28.
29. Михайлов А.П., Данилов А.М., Напалков А.Н., Шульгин В.П. Острые язвы и эрозии пищеварительного тракта. Учеб. пособие. СПб.: изд-во С.-Петербург. ун-та. 2004; 96.
30. Никольский В.И., Сергацкий К.И. Этиология и патогенез острых гастродуоденальных изъязвлений, осложненных кровотечением (обзор литературы). Вестн. хирург. гастроэнтерол. 2009; 4: 53-63.
31. Репин В.Н. Хирургическая тактика и причины летальности при язвенных гастродуоденальных кровотечениях. Хирургия. Журнал имени Н.И.Пирогова. 2010; 3: 27-30.
32. Саенко В.Ф., Кондратенко П.Г., Семенюк Ю.С. и др. Диагностика и лечение острого кровотечения в просвет пищеварительного канала. Ровно. 1997; 384.
33. Тверитнева Л.Ф. Вопросы этиопатогенеза острых изъязвлений желудка и двенадцатиперстной кишки при неотложных состояниях. Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова. 2008; 3: 74-76.
34. Тимербулатов В.М., Хасанов А.Г., Садриддинов М.А. и др. Значение ишемии и реперфузии в возникновении эрозивно-язвенного поражения гастродуоденальной зоны. Анналы хирургии. 2003; 3: 49-52.
35. Чернин В.В. Холин- и гистаминергические сдвиги как пусковой механизм развития эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны при инфаркте миокарда. Терапевтический архив. 2005; 77: 2: 41-45.
36. Чернов В.Н., Мизиев И.А., Скорлянов В.В. Патогенез, классификация, лечение острых изъязвлений желудка и двенадцатиперстной кишки. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2000; 5: 10: 41.
37. Шевченко Ю.Л., Корзникова А.А., Стойко Ю.М., Бадуров Б.Ш. Дифференцированное лечение язвенных гастродуоденальных кровотечений. Хирургия. 2006; 11: 18-23.
38. Шорох Г.П., Климович В.В. Лечение кардиальных язв желудка, осложненных кровотечением. Хирургия. 2000; 1: 17-20.
39. Яремчук А.Я., Зотов А.С. Современные принципы профилактики острых послеоперационных поражений желудочно-кишечного тракта. Вести. хирургии. 2001; 128: 5: 101-104.
40. Conrad S.A. Acute upper gastrointestinal bleeding in critically ill patients: causes and treatment modalities. Crit. Care Med. 2002; 30: 6: 365-368.
41. Younanet F. Changes in the structure of the mucous gel on the mucosal surface of the stomach in association with peptic ulcer disease. Gastroenterology. 1982; 82: 827-831.
42. Schuster D.P. Wringing blood from a turnip. Crit. Care Med. 1999; 27: 2846-2847.
43. Shibata Y., Toyoda S., Nimura Y., Miyati M. Patterns of intestinal motility recovery during the early stage following abdominal surgery: clinical and manometric study. World J. Surg. 1997; 21: 806-809.

Поступила 27.11.2011 г.

Информация об авторах

1. Милуков Владимир Ефимович – д.м.н., проф. кафедры военно-полевой хирургии Государственного института усовершенствования врачей Министерства обороны Российской Федерации; e-mail: milusov@mail.ru
2. Долгов Евгений Николаевич – начальник ФГУ 1586 ВКГ Министерства обороны Российской Федерации
3. Нгуен Као Кыонг – аспирант кафедры анатомии человека лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова; e-mail: cuongthao2002@yahoo.com
4. Полунин Сергей Викторович – начальник хирургического отделения 348 военного госпиталя Министерства обороны Российской Федерации в Республике Таджикистан, г. Душанбе