

НЕКОТОРЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ПИЛОРОДУОДЕНАЛЬНОГО СТЕНОЗА ПРИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

Соколова Г. Н.¹, Акжигитов А. Г.¹, Потапова В. Б.¹, Серова Т. И.¹, Гудкова Р. Б.¹, Трубицына И. Е.¹, Черняев А. Я.²

¹ ЦНИИ гастроэнтерологии, Москва

² Медфарминформдиалог. Департамент здравоохранения, Москва

ВВЕДЕНИЕ

В плановой хирургии самым частым показанием к оперативному вмешательству по поводу язвенной болезни двенадцатиперстной кишки является стеноз пилородуоденальной зоны [3–6, 18]. По литературным данным, пилородуоденальный стеноз встречается у 10–20% больных язвенной болезнью [7, 8, 15, 16, 18].

Существующие теории формирования пилородуоденального стеноза не дают ответа на вопрос: почему у большей части больных язвенной болезнью наступает стойкая ремиссия или излечение, а у другой после многих лет неосложненного течения на фоне относительного благополучия образуется стеноз?

В процессе болезни меняется метаболизм околоязвенной зоны, что может быть причиной разрастания соединительной ткани. При язвенной болезни изменение содержания серотонина (5-НТ) и цитокинов (интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β), фактора некроза опухоли (tumor necrosis factor, TNF- α) и интерлейкина-4 (ИЛ-4) в сыворотке крови) вызывает нарушение кровотока, воспалительную реакцию, нарушение моторно-эвакуаторной и секреторной функции желудка и двенадцатиперстной кишки [9, 10, 12, 14].

Выявленные изменения снижают качество заживления язвы и могут влиять на формирование пилородуоденального стеноза. Эти вопросы приобретают особую актуальность в условиях современной фармакотерапии, когда этого можно избежать.

Цель работы — выявить факторы, способствующие формированию стеноза и характер морфологических изменений в пилородуоденальной области у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 185 больных, оперированных по поводу язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, осложненной пилородуоденальным стенозом.

У 10 (5,4%) больных пилородуоденальные стенозы были компенсированными, у 82 (44,3%) — субкомпенсированными и у 93 (50,3%) — декомпенсированными.

Из общего количества пациентов мужчин было 131 (70,8%), женщин — 54 (29,2%).

Большинство пациентов — 151 (81,6%) — были трудоспособного возраста, средний возраст составил $47,6 \pm 11,9$ года (16–76 лет).

Внутрижелудочная рН-метрия проводилась на приборе «Гастроскан-5», по общепринятой методике у 42 больных.

У 24 пациентов в крае язвенного дефекта и у 15 здоровых в биоптатах слизистой оболочки луковицы двенадцатиперстной кишки (контрольная группа) определяли содержание серотонина биохимическим методом *Sadavanqivad* в модификации Л. С. Бассалык.

Экспериментальные исследования проводили на 25 интактных белых крысах обоего пола, весом 180–220 г (средний вес 200 г), которые были разделены на три группы: 1-я группа — 10 животных, в/б введение 5-НТ в дозе 40 мкг/200; 2-я группа — 10 животных, в/б введение физиологического раствора; 3-я группа — 5 животных, введение маркера без в/б инъекций. Через 30 минут после внутрибрюшинной инъекции животных забивали. Транзит содержимого желудка в двенадцатиперстную кишку контролировали путем предварительного введения маркера *Evans Blue* 0,5%-ного — 2 мл через зонд.

Содержание животных в виварии соответствовало санитарным правилам. Все эксперименты проводились в соответствии с требованиями гуманного

обращения с животными, под общей анестезией, с соблюдением асептики и антисептики.

Уровень цитокинов определяли иммуноферментным методом с использованием тест-систем ООО «Протеиновый контур» и «Цитокин» (Санкт-Петербург), *DiaMed* (Швейцария). Определен уровень цитокинов интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β), фактора некроза опухоли (tumor necrosis factor TNF- α) и интерлейкина-4 (ИЛ-4) в сыворотке крови у 30 больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, осложненной пилородуоденальным стенозом. Контрольная группа состояла из 15 практически здоровых добровольцев.

Морфологическое исследование проводили на операционном материале у 15 больных. Образцы ткани иссекали из нескольких участков привратника и окружающей слизистой оболочки, фиксировали 4%-ным параформальдегидом на буфере Хенкса (рН 7,2–7,4) в течение двух часов с последующей дополнительной фиксацией в 1%-ной четырехокиси осмия. После обезвоживания образцы ткани заключали в смесь эпона и аралдита. Анализ изменений, развивающихся в сфинктере, проводили на одномикронных срезах, окрашенных метиленовым синим, при увеличении микроскопа в 240 и 600 раз.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием компьютерной программы *Statistic 6.0*.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У всех больных, госпитализированных в институт с пилородуоденальным стенозом, отмечен активный язвенный процесс, подтвержденный эндоскопическим и рентгенологическим методами. На момент оперативного вмешательства язвы были в стадии обострения у 127 (68,6%) пациентов, а в стадии рубца — у 58 (31,4%).

Среди оперированных больных пенетрация язвы двенадцатиперстной кишки отмечена у 80 (43,2%) человек, сочетанные язвы желудка и двенадцатиперстной кишки — у 20 (10,8%), множественные язвы двенадцатиперстной кишки — у 13 (7%), гигантские язвы двенадцатиперстной кишки — у 13 (7%). В анамнезе у 29 (15,7%) больных была перфорация язвы, у 21 (11,4%) больного было желудочно-кишечное кровотечение.

Язва пилорического канала выявлена у 9 (4,9%), в луковице двенадцатиперстной кишки — у 139 (75,1%), в постбульбарной области — у 37 (20,0%) больных.

У 146 (78,9%) пациентов язвенный анамнез длился более десяти лет, а у 65 (44,5%) из них — более 20 лет. Следует отметить, что у 147 (79,5%) человек язвенная болезнь характеризовалась скрытым, малосимптомным течением, редуцированным циклом заболевания «ремиссия — рецидив — ремиссия»,

что, как правило, приводило к недооценке пациентами тяжести своего состояния и к низкому комплайенсу (compliance — отсутствие готовности больного к сотрудничеству с врачом) [20]. Из них у 84 (45,4%) пациентов перед проявлениями симптомов стеноза в течение 1–2 лет язва приобрела характер часто рецидивирующей и длительно нерубцующейся. У 63 (34%) больных не отмечено ухудшение течения язвенной болезни до возникновения стеноза. В 24 (13,0%) случаях наблюдалась длительная ремиссия в процессе болезни (от 5 до 30 лет), после которой сразу появились признаки суб- или декомпенсированного пилородуоденального стеноза. У 15 (8,1%) пациентов язвенная болезнь протекала бессимптомно и была выявлена на стадии сформированного стеноза. При этом эндоскопическая картина характеризовалась наличием глубокого язвенного дефекта с выраженным отеком и воспалительной инфильтрацией пилоробульбарной области, наличием вялой перистальтики растянутого желудка, что свидетельствовало о длительном течении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки.

Клинические признаки стеноза — постоянный болевой синдром, тяжесть в эпигастальной области после еды, тошнота, рвота, снижение массы тела — отмечены у всех больных в той или иной степени, поступивших в нашу клинику. У 19 (10,3%) больных наблюдалась выраженная алиментарная дистрофия с потерей веса от 25 до 30 кг.

Привратник оказался непроходимым для аппарата *Fujinon EG-450WR* — 9,8 мм в 19 (10,3%) случаях. У всех больных с непроходимым привратником рентгенологически подтверждена грубая деформация луковицы двенадцатиперстной кишки и бульбодуоденального сфинктера. В 15 случаях стеноз расценивался как декомпенсированный, у 4 больных — как субкомпенсированный. У 166 (89,7%) больных при ЭГДС привратник оказался проходимым. Из них в 56 (33,7%) случаях видимой патологии привратника не выявлено, у 21 (12,7%) пациента отмечена его деформация. При деформации привратника в 17 случаях отмечены грубые рубцовые изменения луковицы двенадцатиперстной кишки и подтвержден постбульбарный стеноз. У 89 (53,6%) больных с проходимым пилорическим сфинктером привратник зиял и был нефункционирующим.

рН-метрия свидетельствовала о гиперацидности тела желудка и декомпенсации ощелачивания во всех случаях, что привело к длительному повышению тонуса привратника [1, 2, 17, 19].

Концентрация серотонина в биоптатах слизистой оболочки пилоробульбарной области при наличии язвы, осложненной пилородуоденальным стенозом, составила $6,8 \pm 0,7$ мкг/г (контроль $5,2 \pm 0,8$ мкг/г, $p < 0,05$).

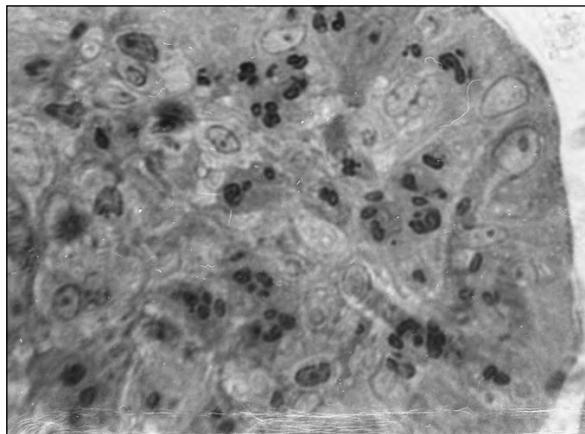


Рис. 1. Слизистая оболочка двенадцатиперстной кишки в области зарубцевавшейся язвы. В субэпителиальной зоне — плазматические клетки, находящиеся в апоптозе. Полутолстый срез. Окраска метиленовым синим. Увеличение $\times 600$.

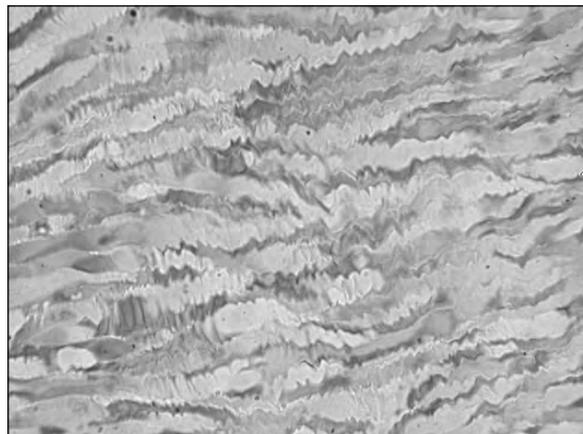


Рис. 2. Дистрофические изменения в гладких миоцитах пилорического сфинктера при стенозе. Полутолстый срез, окраска метиленовым синим. Увеличение $\times 240$.

Проведение экспериментальных исследований, заключающихся во внутрибрюшинном введении крысам 5-НТ, показало, что через 30 минут после инъекции повышается содержание серотонина в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки до $3,84 \pm 0,61$ мкг/г (контроль $2,4 \pm 0,29$ мкг/г). При этом отмечаются стойкий спазм привратника, отек, кровоизлияние, эрозии в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки.

Таким образом, можно предположить, что повышенное накопление серотонина в околоязвенной зоне вызывает спазм привратника и способствует развитию и поддержанию деструктивных изменений.

Индивидуальные колебания ИЛ-1 β составили от 76 до 2000 пг/мл. Повышение содержания этого интерлейкина отмечено у всех 30 больных и в среднем составляло $534,8 \pm 172,6$ пг/мл, что достоверно отличалось от значений контрольной группы — $22 \pm 9,1$ пг/мл ($p < 0,05$).

Значительное повышение показателей ИЛ-1 β от 500 до 2000 пг/мл отмечено у 12 (40%) больных из 30.

Индивидуальные колебания TNF- α составили от 85 до 800 пг/мл. Повышение содержания этого интерлейкина отмечено у всех 30 больных и в среднем составило 556 ± 136 пг/мл, что достоверно отличалось от значений контрольной группы — $24 \pm 10,3$ пг/мл ($p < 0,05$).

Максимальные показатели TNF- α от 550 до 800 пг/мл отмечены у 22 (73,3%) больных из 30.

Индивидуальные колебания ИЛ-4 составили от 40 до 980 пг/мл. Повышение содержания этого интерлейкина отмечено у 18 больных из 30, что составило 60%, и колебалось в пределах 90–980 пг/мл. Средний показатель ИЛ-4 составил $141,87 \pm 52,4$ пг/мл, что достоверно не отличалось от значений контрольной группы — $31 \pm 12,2$ пг/мл ($p > 0,05$).

Впервые проведено комплексное изучение содержания цитокинов ИЛ-1 β , TNF- α , ИЛ-4 в сыворотке

крови у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, осложненной пилородуоденальным стенозом.

Результаты выполненного исследования позволили заключить, что язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, осложненная пилородуоденальным стенозом, всегда сопровождается повышением содержания провоспалительных интерлейкинов, причем отмечены максимальные показатели ИЛ-1 β в 40%, а максимальные показатели TNF- α — в 73,3% случаев. Повышение ИЛ-4 отмечено только в 60% случаев, причем его максимальные показатели отмечены только у 2 больных, что составило 6,7%. Явное преобладание ИЛ-1 β и TNF- α над ИЛ-4 свидетельствует об истощении иммунных механизмов и неблагоприятном прогнозе течения язвенной болезни, сопровождающихся развитием воспалительно-деструктивных процессов, что ведет к замедлению регенерации язвенного дефекта.

При морфологическом исследовании пилоробульбарной области выявлены грубые рубцовые изменения. Слизистая оболочка над зажившей язвой и привратником характеризовалась желудочной метаплазией и изменением клеточного состава собственной пластинки. В эпителии количество межэпителиальных лимфоцитов достигало 30–40 на 100 эпителиоцитов. В субэпителиальной области и в более глубоких отделах слизистой выявлены немногочисленные лимфоциты. Основной клеточной формой были плазматические клетки, нередко группировавшиеся в обширные инфильтраты. Их особенностью являлось нарушение структуры. Обычные плазмциты имели овальную форму, плотную цитоплазму и характерное распределение ядерного хроматина. Вместе с тем, встречаются клетки со светлой цитоплазмой и ядром с мелкодисперсным хроматином, очертания ядра нечеткие. В субэпителиальной зоне располагаются группы плазмцитов, находящихся на разных стадиях апо-

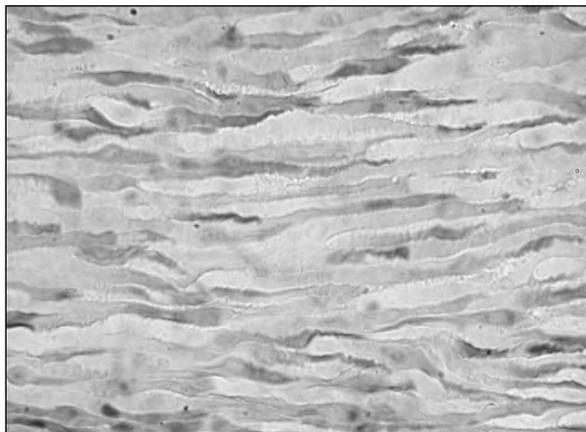


Рис. 3. Атрофия гладких миоцитов пилорического сфинктера при стенозе. Полутонкий срез. Окраска метиленовым синим. Увеличение $\times 240$.

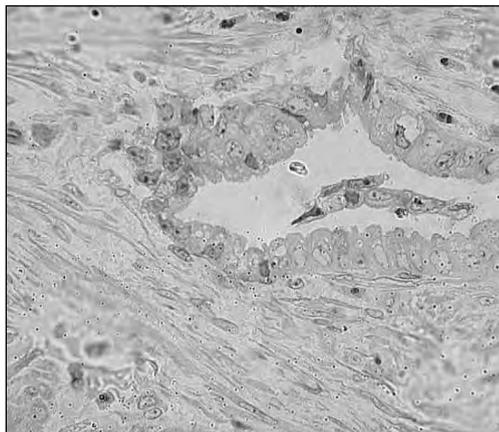


Рис. 4. Образование гиалинового хряща вокруг вены в пилорическом сфинктере при стенозе. Полутонкий срез. Окраска метиленовым синим. Увеличение $\times 600$.

птоза. В их цитоплазме располагаются 2–4 крупных апоптотных тельца (рис. 1).

Встречаются плазмоциты меньших размеров с относительно небольшим ядром, содержащим на периферии мелкие глыбки хроматина. Обращали на себя внимание клетки, по размерам и форме сопоставимые с плазматическими, но имеющие более светлую цитоплазму и признаки кариолизиса. В разных участках инфильтрата находятся дендритные клетки, отростки которых располагаются среди основных клеточных форм, иногда окружая их.

При изучении привратника выявлен дистрофический процесс в гладкомышечных клетках и пролиферация соединительной ткани. Дистрофия миоцитов развивается в двух направлениях: в виде собственно дистрофии и резкой атрофии. Дистрофический процесс связан с нарушением структуры клеток, отеком и кариолизисом (рис. 2).

Резкая атрофия проявлялась полным исчезновением мышечных элементов на значительном протяжении с замещением их рыхлой соединительной тканью (рис. 3).

При этом увеличивающиеся соединительнотканые прослойки разобщают мышечные пучки, проникают в них, отделяя единичные миоциты или их группы от основной массы клеток. Поврежденные миоциты, отделенные от мышечных пучков, неизбежно выпадают из функции сфинктера. Атрофированные миоциты замещаются обширными полями соединительной ткани с вкрапленными в нее узкими веретенообразными структурами. Соединительная ткань в этих зонах характеризуется своеобразным строением. В ней практически отсутствуют грубые коллагеновые волокна, кроме небольшого их количества вблизи кровеносных сосудов. В ряде случаев вокруг вен или вне связи с ними формируются участки гиалинового хряща разных размеров (рис. 4).

Таким образом, длительное повышение тонуса пилорического сфинктера со временем приводит к структурным изменениям сократительного комплекса. Это выражается в дистрофии миоцитов и изменении соединительной ткани, которая образует межпучковые прослойки и проникает в межклеточные промежутки, замещая атрофированные мышечные клетки. Это нарушает монолитное строение мышцы сфинктера, равномерность распространения нервных импульсов и координированность сокращений мышечных клеток и мышцы в целом. Как следствие, пилорический сфинктер теряет способность к сокращению, что при эндоскопическом исследовании может выглядеть как зияние привратника с ригидными стенками, неспособными к сократительной функции. Это приводит к повышению агрессивного воздействия кислоты и пепсина на язву и является прямой причиной нарушения циклического течения язвенной болезни, провоцируя частые обострения и вызывая выраженные деструктивные изменения пилоробульбарной области с последующим формированием стеноза.

ВЫВОДЫ

1. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, осложненная пилородуоденальным стенозом, характеризуется длительным анамнезом, скрытым и малосимптомным течением, с последующим изменением характера заболевания — образованием часто рецидивирующих и длительно нерубцующихся язв, нередко осложненных пенетрацией, перфорацией и желудочно-кишечным кровотечением.

2. Повышенный уровень серотонина способствует спастическому сокращению пилорического сфинктера, поддерживает дистрофические процессы в пилоробульбарной области и препятствует рубцеванию язвы.

3. Явное преобладание провоспалительных ИЛ-1 β и TNF- α над противовоспалительным ИЛ-4 свидетельствуют об истощении иммунных механизмов и неблагоприятном прогнозе язвенной болезни, что отражает выраженные воспалительно-деструктивные изменения в пилоробульбарной области, вызывающие замедление регенерации язвенного дефекта.

4. Деструктивные изменения ткани двенадцатиперстной кишки характеризуются нарушением

иммунного ответа в виде повышенной плазмоцитарной инфильтрации и апоптоза плазматических клеток.

5. Изменение соединительной ткани и дистрофия гладких миоцитов пилорического сфинктера вызывают угнетение его функции, что ведет к повышению агрессивного воздействия кислоты и пепсина на язву и к образованию грубых рубцов с формированием стеноза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Держанова, И. С. Изменения эндокринного аппарата слизистой оболочки желудка при формах рака различного генеза/И. С. Держанова, А. Х. Салмин//Арх. патол. — 1997. — Т. 59, № 4. — С. 25–28.
2. Климов, П. К. Физиология желудка: проблемы регуляции/П. К. Климов, Г. М. Барашкова. — Л.: Наука, 1991. — 256 с.
3. Красильников, Д. М. Ранние послеоперационные осложнения у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки/Д. М. Красильников, И. И. Хайруллин, А. З. Фаррахов. — Казань: Медицина, 2005. — 152 с.
4. Майстренко, Н. А. Хирургическое лечение язвы двенадцатиперстной кишки/Н. А. Майстренко, К. Н. Мовчан. — СПб.: Гиппократ, 2000. — 360 с.: ил.
5. Мартов, Ю. Б. Хирургия язвенной болезни/Ю. Б. Мартов, В. В. Аничкин, С. Г. Подолинский и др. — М.: Мед. лит., 2001. — 264 с.: ил.
6. Панцырев, Ю. М. Ваготомия при осложненных дуоденальных язвах/Ю. М. Панцырев, А. А. Гринберг. — М.: Медицина, 1979. — 159 с.
7. Панцырев, Ю. М. Хирургическое лечение язвенного пилородуоденального стеноза/Ю. М. Панцырев, С. А. Чернякевич, А. И. Михалёв//Хирургия. — 2003. — № 2. — С. 34–37.
8. Рухляда, Н. В. Диагностика и лечение язвенной болезни, осложнённой стенозом/Н. В. Рухляда, В. Е. Назаров, И. А. Ермолаев. — СПб.: Изд-во ДЕАН, 2006. — 240 с.
9. Соколова, Г. Н. Критерии оценки заживления язвы желудка/Г. Н. Соколова, В. Б., Потапова И. Е. Трубицына//Эксперим. и клинич. гастроэнтерол. — 2004. — № 1. — С. 180
10. Соколова, Г. Н. Осложненные формы хронической язвы желудка/Г. Н. Соколова, Б. Д. Комаров, В. Б. Потапова и др.//Consilium medicum. Приложение. — 2003. — Вып. 1. — С. 13–15.
11. Соколова, Г. Н. Интерлейкины при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки/Г. Н. Соколова, Т. М. Царегородцева, М. М. Зотина и др.//Эксперим. и клинич. гастроэнтерол. — 2002. — № 1, С. 40–42.
12. Трубицына, И. Е. Ацетилхолин и серотонин у больных язвенной болезнью и при экспериментальной язве желудка/И. Е. Трубицына, Г. Н. Соколова, А. В. Губина и др.//VI научный форум «Гастро-2004». — СПб., 2004. — С. 178.
13. Царегородцева, Т. М. Цитокины в гастроэнтерологии/Т. М. Царегородцева, Т. И. Серова. — М.: Анахарсис, 2003. — 96 с.
14. Чернин, В. В. Язвенная болезнь/В. В. Чернин. — Тверь: РИЦ ТГМА, 2000. — 287 с.: ил.
15. Черноусов, А. Ф. Хирургия язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки: Руководство для врачей/А. Ф. Черноусов, П. Ш. Богопольский, Ф. С. Курбанов. — М.: Медицина, 1996. — С. 256.
16. Черноусов, А. Ф. Селективная проксимальная ваготомия/А. Ф. Черноусов, А. Л. Шестаков. — М.: ИздАт, 2001. — 160 с.
17. Keinke, O. Mechanical factors of regulating gastric emptying of viscous nutrient meals in dogs/O. Keinke, M. Schemann, H.-J. Ehrlein/Q. J. Exp. Physiol. — 1984. — Vol. 69. — P. 69–80.
18. Reed, W. P. A prospective analysis of 3235 esophagogastroduodenoscopies performed by surgeons/W. P. Reed, J. W. Kilkenny, C. E. Dias et al.//Surg. Endosc. — 2004. — Vol. 18, № 1. — P. 11–21.
19. Schusdziarra, V. Соматостатин в физиологии и патофизиологии/V. Schusdziarra//Физиология и патофизиология желудочно-кишечного тракта. — М.: Медицина, 1989. — С. 87–106.
20. Soll, A. H. Peptic ulcer and its complications/A. H. Soll//Sleisenger/Fordtran's gastrointestinal and liver disease. — Philadelphia — London — Toronto — Sydney — Tokyo, 1998. — Vol. 1. — P. 620–678.