

МЕЖПИЩЕВАРИТЕЛЬНЫЙ РИТМ СЛИЗЕВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ЖЕЛУДКА У БОЛЬНЫХ ДУОДЕНАЛЬНОЙ ЯЗВОЙ

Борисов Ю.Ю.

МАОУ ВО Краснодарский муниципальный медицинский институт высшего сестринского образования, Краснодар, e-mail: borisovyuy@kmmivso.com

Изучали продукцию желудочной слизи и ее физико-химические (реологические) свойства с учетом межпищеварительного ритма гастродуоденальной моторики и секреторной деятельности обкладочных и главных желез. Установлено, что у здоровых людей в фазе моторно-секреторной активности резкое усиление кислото- и пепсиновыделения сопровождается повышением содержания мукоидных субстанций в желудочном соке в 1,6 раза, их дебита в 2,2 раза и закономерным увеличением упруговязких свойств пристеночной слизи в 1,2–1,4 раза. Описанный биологический ритм количественных и качественных параметров желудочного слизевого выделения может рассматриваться в качестве адаптационно-приспособительного механизма, обеспечивающего повышение резистентности слизистой оболочки желудка в условиях физиологического усиления париетальной секреции. У половины больных дуоденальной язвой повышение кислото-пептической агрессивности желудочного сока в цикле голодной периодики не предваряется адекватным усилением продукции слизи и/или увеличением ее упруговязких свойств, что может служить одним из важных патогенетических механизмов заболевания.

Ключевые слова: слизеводелительная деятельность желудка, реологические свойства, межпищеварительный ритм, дуоденальная язва.

INTERDIGESTIVE RHYTHM OF THE GASTRIC MUCUS SECRETION IN PATIENTS WITH DUODENAL ULCER

Borisov Yu.Yu.

Krasnodar municipal medical institute of nursing higher education, Krasnodar, e-mail: borisovyuy@kmmivso.com

The production of gastric mucus and its physicochemical (rheological) properties with account of interdigestive rhythm of the gastroduodenal motility and the secretory activity of parietal and chief glands has been studied. It has been established that in healthy people in the phase of motor-secretory activity the sharp increase of acid and peptic defluvium is accompanied by the increase of mucoid substances in gastric juice by a factor of 1.6 times, their rate by a factor of 2.2 times and the explicable increase of viscoelastic properties of the parietal mucus by a factor of 1.2–1.4 times. The described biological rhythm of quantitative and qualitative parameters of gastric mucus secretion can be considered as the adaptative mechanism enhancing the resistance of the gastric mucosa in the presence of physiological amplification of parietal secretion. The increase of acid-pepsin aggression of gastric juice in the cycle of periodic fasting is not preceded by an adequate enhancement of mucus production and/or increase of its viscoelastic properties in half of patients with duodenal ulcers, which can serve as one of the important pathogenetic mechanisms of the disease.

Keywords: gastric mucus secretion, rheological properties, interdigestive rhythm, duodenal ulcer.

В последние десятилетия все большее внимание физиологов и клиницистов привлекает межпищеварительная периодическая деятельность (МПД) желудочно-кишечного тракта, включающая моторный, секреторный и резорбтивный компоненты [1, 4, 5, 9, 14]. Она складывается из периодов (фаз) активности и относительного покоя мышечного и секреторного аппарата желудка и тесно связана с циклическими изменениями кровотока в мезентериальных сосудах и концентрации в крови ряда гастроинтестинальных гормонов – мотилина, соматостатина, панкреатического полипептида и др. [4, 6, 10, 14].

Накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют о важной патофизиологической роли нарушений МПД. В частности, описаны значительные изменения голодной гастродуоденальной моторики и париетальной секреции у животных с экспериментальными язвами желудка и двенадцатиперстной кишки, а также у больных язвенной болезнью [2, 3, 9, 11, 13]. В эксперименте на крысах выявлены циркадные изменения чувствительности слизистой оболочки желудка (СОЖ) к повреждающему действию ulcerогенных факторов [12]. Вместе с тем хронобиологические аспекты секреции слизи, которая рассматривается в качестве одного из важнейших факторов желудочной цитопротекции, остаются совершенно не изученными.

Цель исследования. Целью настоящей работы явилось изучение секреции слизи и ее упругоэластических (реологических) свойств у больных дуоденальной язвой и у здоровых людей с учетом периодов и фаз межпищеварительного моторно-секреторного цикла.

Материал и методы исследования. Обследовано 34 человека: 13 практически здоровых лиц (8 мужчин и 5 женщин) в возрасте от 15 до 55 лет (средний возраст $36 \pm 3,3$ лет) и 21 больной (17 мужчин и 4 женщины) язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБ ДК) в возрасте от 21 года до 58 лет, средний возраст $36 \pm 2,1$ лет. В их числе было 15 больных с неосложненной формой заболевания и 6 – с геморрагическими осложнениями (в анамнезе).

Исследование проводили утром натощак после 14-часового голодания и не ранее, чем через 24 часа после отмены всех медикаментозных препаратов. МПД изучали в течение 180–240 минут методом открытых катетеров с использованием установки для одновременного исследования межпищеварительной моторной и секреторной деятельности верхнего отрезка пищеварительного тракта, включающей четырехканальный секреторно-манометрический зонд, систему постоянной перфузии катетеров, электронные преобразователи давления (механотроны 6МДХ11 С), блок усиления и регистрации [7]. Зонд вводили через рот и устанавливали таким образом, чтобы устья одного манометрического и секреторного катетеров располагались в антральном отделе желудка (АОЖ), а двух других манометрических катетеров – в двенадцатиперстной кишке (ДК). В соответствии с общепринятыми критериями [6, 9, 14], на механограммах АОЖ и ДК идентифицировали 3 фазы МПД: 1-ю – моторного покоя, 2-ю – нерегулярной моторной активности, во время которой регистрируются одиночные или групповые сокращения и 3-ю – регулярной моторной активности, которая характеризуется ритмичными высокоамплитудными сокращениями органов с частотой базального ритма 3 в 1 минуту для АОЖ и 11–12 для ДК.

При анализе межпищеварительной секреторной деятельности желудка выделяли 2 фазы: 1-ю – относительного секреторного покоя (ОСП), которая совпадает с моторным покоем АОЖ и характеризуется минимальным уровнем секреции кислоты и пепсина и 2-ю –

усиления секреторной активности (УСА), которая соответствует фазам нерегулярной и регулярной моторной активности АОЖ. В постоянно аспирируемых 5-минутных порциях желудочного сока определяли объем, титруемую кислотность, концентрацию бикарбонатов, пепсина и непепсинного белка, представленного главным образом гликопротеинами слизи. Далее вычисляли выработку упомянутых ингредиентов за 1 минуту в каждой фазе секреторного цикла. Реологические свойства слизи, выделенной из желудочного сока центрифугированием, изучали на прецизионном ротационном вискозиметре Rheotest-2 с использованием измерительной системы конус-плита по методике, принятой в современной физико-химической механике для определения структурно-механических свойств высокомолекулярных соединений [3]. Измеряли предел упругости слизи (дин/см^2) и два значения ее эффективной вязкости (сП): при низкой скорости сдвига ($D=11,1 \text{ с}^{-1}$), когда структура геля остается интактной, и при высокой скорости сдвига ($D=4860 \text{ с}^{-1}$), когда его структура практически полностью разрушается. Статистическая обработка проводилась с помощью программного пакета Statistica 7. фирмы StatSoft Inc. (США).

Результаты исследования. Как видно из таблицы 1, полный цикл межпищеварительной периодики у здорового человека длится около 2 часов. При этом период моторно-секреторного покоя в среднем на 43 % продолжительнее периода моторно-секреторной активности. Традиционные показатели желудочной секреции (концентрация кислоты и бикарбонатов, активность пепсина, а также дебит кислоты и пепсина) в фазе УСА в среднем в 1,3–3 раза превышают таковые в фазе ОСП (здесь и далее приведены только статистически достоверные различия, $p<0,05$).

Установлено, что у здоровых людей как количественные, так и качественные параметры желудочного слизевыделения обнаруживают четко выраженную периодичность, синхронную с межпищеварительным ритмом гастродуоденальной моторики и секреторной деятельности обкладочных и главных клеток. У них период моторной активности (2–3 фазы МПД) наряду с усилением секреции кислоты, бикарбонатов и пепсина резко возрастает концентрация слизистых веществ в соке (в среднем в 1,6 раза) и их дебит (в 2,2 раза). При этом предел упругости слизистого геля увеличивается в среднем на 14,4 %, его эффективная вязкость, измеренная при низкой и высокой скоростях сдвига, – на 12,0 % и 12,9 %, соответственно. Важно подчеркнуть, что описанная биоритмологическая закономерность слизевыделительной деятельности желудка зарегистрирована у всех обследованных нами здоровых людей.

Таблица 1

Секреторная деятельность желудка и реологические свойства слизи
в межпищеварительном периоде у лиц контрольной группы

Секреторный, реологический показатель	Фаза относительного секреторного покоя		Фаза усиления секреторной активности	
	M _i - M _x	M±m	M _i - M _x	M±m
Длительность, мин.	30-81	63±4,2	30-72	44±3,5+
Секреторный показатель				
Объем секрета, мл	25-198	106±14,3	15-167	87±12,6
Кислотность, мМ/л	11-38	28±2,2	13-70	44±4,7+
Концентрация бикарбонатов, мМ/л	16-20	18±0,3	12-20	16±0,6+
Активность пепсина, мг/мл	0,11-0,34	0,21±0,02	0,14-0,80	0,40±0,05+
Концентрация неперсинного белка, г/л	1,9-3,2	2,54±0,11	3,1-5,7	3,97±0,21+
Выработка кислоты, мкМ/мин	16-119	47±8,5	26-169	78±11,8+
Выработка бикарбонатов, мкМ/мин	8-55	30±3,9	7-48	29±3,4
Выработка пепсина, мг/мин	0,24-0,49	0,33±0,02	0,35-0,82	0,69±0,04*
Выработка неперсинного белка, мг/мин	2,44-6,12	3,53±0,31	2,84-11,2	7,73±0,69*
Реологический показатель				
Предел упругости дин/см ²	296-663	507±30,4	346-760	580±34,3+
Эффективная вязкость при низкой скорости сдвига, сП	1838-4289	2823±203,3	1793-4595	3163±232,4+
Эффективная вязкость при высокой скорости сдвига, сП	13,1-28,4	18,6±1,27	16,1-28,7	20,7±0,5+

Примечание: здесь и в таблице 2 статистически достоверные сдвиги ($p < 0,05$), вычисленные методом прямых разностей, отмечены знаком «+».

Результаты статистического анализа, отраженные в таблице 2, показывают, что у больных ЯБ ДК существенно сокращена продолжительность фазы ОСП (в среднем в 1,7 раза) и нарушено соотношение периодов покоя и моторно-секреторной активности (1:1 против 1,4:1 у лиц контрольной группы). Кроме того, у них значительно увеличены показатели концентрации и выработки кислоты и пепсина в обе фазы межпищеварительного цикла (в 1,4–4,2 раза) и снижены реологические параметры слизи (в 1,2–1,6 раза). В рассматриваемой группе больных концентрация неперсинного белка в соке, полученном в фазах ОСП и УСА, уменьшена на 28,3 % и 25,4 %, соответственно.

Секреторная деятельность желудка и реологические свойства слизи в
межпищеварительном периоде у больных дуоденальной язвой

Секреторный, реологический показатель	Фаза относительного секреторного покоя		Фаза усиления секреторной активности	
	M _i - M _x	M±m	M _i - M _x	M±m
Длительность, мин.	20-65	38±2,6*	20-60	39±2,3
Секреторный показатель				
Объем секрета, мл	11-290	106±14,3	40-278	132±13,7*
Кислотность, мМ/л	7-75	42±3,9*	23-90	64±3,8*
Концентрация бикарбонатов, мМ/л	11-21	16±0,5	9-19	13±0,5*
Активность пепсина, мг/мл	0,19-0,67	0,38±0,03*	0,22-0,71	0,43±0,03*+
Концентрация неперсинного белка, г/л	1,1-3,3	1,82±0,12*	1,3-6,0	2,96±0,27*+
Выработка кислоты, мкМ/мин	5-413	121±23,6*	29-513	180±27,9*+
Выработка бикарбонатов, мкМ/мин	9-85	45±4,3*	12-89	46±4,5*
Выработка пепсина, мг/мин	0,20-2,84	1,38±0,15*	0,34-2,97	1,52±0,15*+
Выработка неперсинного белка, мг/мин	1,46-10,7	4,90±0,53*	3,34-18,0	9,02±0,85
Реологический показатель				
Предел упругости дин/см ²	177-646	384±27,1*	136-748	428±35,6*
Эффективная вязкость при низкой скорости сдвига, сП	1164-4289	2194±180,5*	919-3860	2030±169,9*
Эффективная вязкость при высокой скорости сдвига, сП	9,1-29,4	15,2±1,17*	5,0-29,7	15,9±1,25*

Примечание: статистически достоверные отличия от одноименных показателей у лиц контрольной группы (p<0,05) отмечены *.

У больных ЯБ ДК, так же как и у лиц контрольной группы, абсолютные показатели выделения слизи в межпищеварительном периоде характеризуются четко выраженной цикличностью. При этом появление моторной активности наряду с усилением секреции кислоты и пепсина характеризуется существенным увеличением содержания мукоидных

субстанций в соке (в среднем на 62,6 %), а также темпа их выделения (на 84,1 %). Вместе с тем анализ индивидуальных наблюдений показал, что у 4 (19±9 %) больных продукция слизи сохранялась на прежнем уровне, а у 2 других (10±7 %) – даже снизилась. Иными словами, у 1/3 больных межпищеварительный ритм слизевыделения либо отсутствует, либо извращен.

Далее установлено, что у больных ЯБ ДК, в отличие от здоровых людей, активация слизевыделения в фазе усиления секреторной активности (2–3 фазы МПД) сопровождается разнонаправленными изменениями ее упругоэластических свойств. В частности, у 11 (52±11 %) больных реологические параметры слизи увеличились, у 6 (29±10 %) больных они практически не изменились и у 4 (19±9 %) больных – уменьшились. В целом же, судя по средним величинам, они достоверно не изменились.

Обсуждение результатов исследования. По современным представлениям, ключевую роль в поддержании целостности СОЖ играет слизь, которая благодаря высокой вязкости, липкости образует своеобразный слизисто-бикарбонатный барьер, ограждающий эпителиальный покров от весьма мощного действия агрессивных ингредиентов желудочного сока, компонентов желчи и многочисленных экзогенных гастротоксических агентов [1, 3, 8]. Интралюминальная слизь обладает способностью связывать и нейтрализовать определенное количество кислоты и пепсина и выполняет роль смазки, предохраняющей гелевое покрытие и прилегающую СОЖ от механических повреждений. В последние годы убедительно доказано, что способность пристеночной слизи эффективно задерживать обратную диффузию ионов водорода и противостоять повреждающему действию пепсина тесно связана с ее высоким упругоэластическими и вязкостными свойствами [2, 3, 8].

В свете изложенного ритмические изменения качественных и количественных характеристик слизевыделительной деятельности желудка у здорового человека в межпищеварительном периоде можно расценивать в качестве адаптационно-приспособительного механизма, обеспечивающего повышение защитного потенциала слизистой оболочки в период физиологического усиления функциональной активности обкладочных и главных клеток.

К настоящему времени не накоплено достаточно сведений для детального объяснения интимных механизмов описанного феномена. Вместе с тем уже сравнительно давно известно, что кислота является мощным стимулятором мукоцитов желудка [1, 6]. Следовательно, одной из причин активации слизевыделения в периоде моторно-секреторной «работы» может служить повышение кислотности сока. Увеличению содержания слизистых веществ в соке может способствовать также активная перистальтика желудка. Что касается качественных характеристик слизевыделения, то сведения литературы [9] и собственные

наблюдения [2] свидетельствуют, что стимуляция желудочной секреции и изменения интралюминального рН существенно не отражаются на реологических свойствах слизи. Следовательно, ультрадианный ритм реологии слизи не может быть поставлен в связь с изменениями деятельности париетальных glanduloцитов. Более вероятным объяснением может служить наличие общего механизма (осциллятора), контролирующего межпищеварительную голодную моторику, секрецию кислоты, пепсина и изменения упруговязких свойств слизи.

Судя по полученным нами данным, у половины больных дуоденальной язвой нарушен физиологический защитный механизм, обеспечивающий выделение слизи с более высокими гелеформирующими и упруговязкими свойствами в фазе моторно-секреторной активности. У таких пациентов резкое усиление агрессивности желудочного сока не компенсируется адекватными изменениями количественных и/или качественных параметров слизевыделения, направленных на повышение устойчивости слизистого барьера желудка. Эти результаты подтверждают гипотезу Moore и соавт. [12] о возможной роли в ульцерогенезе циркадных изменений чувствительности СОЖ к повреждающим воздействиям. Описанные нарушения биоритмологии секреции слизи могут служить в качестве одного из важных патогенетических механизмов язвообразования.

Выводы

1. У здорового человека выделение слизи и ее реологические свойства в базальном периоде характеризуются четко выраженной периодичностью, синхронным и межпищеварительным ритмом гастродуоденальной моторики и секреторной деятельности обкладочных и главных желез; при этом с появлением моторной активности наряду с усилением кислото- и пепсиновыделения резко возрастает продукция слизи и повышаются ее упруговязкие свойства.
2. При язвенной болезни двенадцатиперстной кишки существенно нарушен биологический ритм количественных и качественных параметров слизевыделения в межпищеварительном периоде: у 1/3 больных активация продукции кислоты и пепсина в фазе моторно-секреторной «работы» не сопровождается адекватным увеличением секреции слизи, а у 1/2 больных – повышением ее упруговязких свойств, что может служить одним из важных факторов ульцерогенеза.

Список литературы

1. Бабкин Б.П. Секреторный механизм пищеварительных желез / Б.П. Бабкин. – Л.: Медгиз, 1960. – 777 с.

2. Борисов Ю.Ю. Ферментовыделительная функция желудка и реологические свойства желудочного секрета у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки // *Фундаментальные исследования*. – 2014. – № 7-2. – С. 237-240.
3. Борисов Ю.Ю. Клиническое значение реологических свойств желудочной слизи у больных язвенной болезнью // *Фундаментальные исследования*. – 2015. – № 1-7. – С. 1235-1238.
4. Комаров Ф.И. Хронобиология и хрономедицина / Ф.И. Комаров, С.И. Рапопорт. – М.: Триада-Х, 2000. – 488 с.
5. Коротько Г.Ф. Полифункциональность периодической деятельности пищеварительной системы (Век после открытия) / Г.Ф. Коротько // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2013. – Т. 23, № 6. – С. 4-10.
6. Лебедев Н.Н. Биоритмы пищеварительной системы / Н.Н. Лебедев. – М.: Медицина, 1987. – 257 с.
7. Фишер А.А. Методика интегрального изучения межпищеварительной (периодической) желудочной, панкреатической, билиарной секреции и антродуоденальной моторики / А.А. Фишер, В.В. Борисенко, Ю.В. Каруна // *Проблемы гастроэнтерологии*. – 1990. – № 1. – С.17-26.
8. Allen A. The adherent gastric mucus gel barrier in man and changes in peptic ulceration / A. Allen, W.J. Cunliffe, J.P. Pearson, C.W. Venables // *J. Intern. Med.* 1990. Vol. 228. No. 732. P. 83-90.
9. Bortolotti M. Interdigestive gastroduodenal activity in duodenal ulcer disease: comparison between hypersecretors and normosecretors / M. Bortolotti, R. Pinotti, R. Sarti, L. Barbara // *Ital. J. Gastroenterol.* 1989. Vol. 21. No. 6. P. 366-367.
10. Kawabata A. Gastrointestinal roles for proteinase-activated receptors in health and disease. Review / A. Kawabata, M. Matsunami // *Br. J. Pharmacol.* 2008. Vol. 153. No. 3. P. 230-240.
11. McKay A.E. In vitro recording of gastroduodenal motility during duodenal ulceration / A.E. McKay, A. Krantis // *Can. J. Physiol. and Pharmacol.* 1991. Vol. 69. No. 5. P. 507-508.
12. Moore J.G. Circadian rhythms of acid and bicarbonate efflux rat stomach / J.G. Moore, K.R. Larsen, M.T. Dayton // *J. Interdiscip. Cycle Res.* 1991. Vol. 22. No. 2. P. 162-168.
13. Valenzuela J.E. The role of motility in gastric mucosal injury and protection / J.E. Valenzuela // *Drug invest.* 1990. Vol. 2. No. 1. P. 31-36.
14. Wingate D.L. Backwards and Forwards with the Migrating Complex / D.L. Wingate // *Dig. Dis. Sci.* 1981. Vol. 20. No. 7. P. 641-666.