

КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ РЕГУЛЯЦИИ ЖЕЛУДОЧНОЙ КИСЛОТНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ДИСПЕПСИИ И ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Рожкова М.Ю.¹, Нечаева Г.И.¹, Лялюкова Е.А.¹, Куликова О.М.²

¹ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, e-mail: marroj@mail.ru;

²ФГБОУ ВО «Сибирский государственный автомобильно-дорожный университет», Омск, e-mail: ya.aaaaa11@yandex.ru

Изучено влияние 105 факторов на развитие вариантов нарушения кислотности у пациентов с синдромом диспепсии и дисплазией соединительной ткани. В их составе были определены клинические (общеклинические данные, клинические симптомы, фенотипические проявления дисплазии соединительной ткани) и функциональные (данные лабораторных и инструментальных методов исследования) признаки. С помощью технологии интеллектуального анализа данных – построения деревьев решений - выделено 18 значимых признаков, включающих клинические проявления, выявленные при анкетировании с помощью опросника GSRS сывороточную концентрацию пепсиногенов I и II, гастрин - 17, состояние микроциркуляции в стенке желудка и тонус вегетативной нервной системы. Результаты. На нарушение кислотности по рефлюксному варианту влияют снижение LF/HF менее 8,25, LF ортостаза 458,6 мс², Г-17 менее 9,5 пмоль/л, ПГ II 1,8. Формированию гипоацидного варианта способствует повышение Г-17 более 12,5 пмоль/л, снижение показателя микроциркуляции ниже 14 перф. ед. Развитию билиарного варианта кислотности способствует LF/HF в покое выше 1,48. Вероятность развития гиперацидного варианта повышают увеличение концентрации ПГ I 61,6 мкг/л, снижение TFP в ортостазе менее 10327 мс². На развитие нормоацидного варианта влияют снижение концентрации Г-17 менее 9,5 пмоль/л, LF/HF в покое менее 7,8, SDNN в ортостазе менее 180 мс², RPAI в ортостазе более 22,9 мс², К, менее 61,4.

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани, синдром диспепсии, варианты кислотности.

CLINICAL AND FUNCTIONAL FEATURES OF GASTRIC ACIDITY REGULATION IN PATIENTS WITH DYSPEPSIA AND CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA

Rozhkova M.Yu.¹, Nechaeva G.I.¹, Lyalyukova E.A.¹, Kulikova O.M.²

¹Omsk state medical University of the Ministry of health of Russia, Omsk, e-mail: marroj@mail.ru;

²Siberian state automobile and road University, Omsk, e-mail: ya.aaaaa11@yandex.ru

The influence of 105 factors on the development of variants of acidity disorders in patients with dyspepsia and connective tissue dysplasia was studied. As part of which clinical (General clinical data, clinical symptoms, phenotypic manifestations of connective tissue dysplasia) and functional (data of laboratory and instrumental methods of research) signs were determined. Using the technology of data mining - building decision trees, 18 significant features were identified, including clinical manifestations revealed during the survey using the GSRS questionnaire, serum concentrations of pepsinogens I and II, gastrin - 17, the state of microcirculation in the stomach wall and the tone of the autonomic nervous system. Results. The violation of acidity of the reflux variant is affected by a decrease in LF / HF less than 8.25, LF orthostasis 458.6 MS², G-17 less than 9.5 pmol / l, PG II 1.8. The formation of a hypoacid variant is facilitated by an increase in G-17 more than 12.5 pmol / l, a decrease in the microcirculation index below 14 perf.units Development of biliary variant of acidity contributes to the LF/HF at rest above the 1.48 zone. The likelihood of developing hyperacidity of option increase increase in the concentration of PG I of 61.6 µg/l, the decline in TFP in orthostasis less 10327 MS². The development of the normoacid variant is influenced by a decrease in the concentration of G-17 less than 9.5 pmol/l, LF / HF at rest less than 7.8, SDNN in orthostasis less than 180 MS², RPAI in orthostasis more than 22.9 MS², KV less than 61.4.

Keywords: connective tissue dysplasia, dyspepsia, acidity variants.

Синдром диспепсии по частоте диагностики занимает передовые позиции среди патологий желудочно-кишечного тракта [1; 2]. Помимо широкой распространенности, актуальность их изучения продиктована высокой частотой снижения качества жизни [3-5].

Кроме того, наличие проявлений диспепсии, таких как абдоминальный дискомфорт, эпигастральная боль, снижает трудоспособность работающих граждан, что становится социальной проблемой [3]. Кроме повреждающего воздействия факторов внешней среды [4; 5], предрасполагает к развитию кислотозависимой патологии наличие генетических дефектов соединительной ткани [6-8]. Известно, что наиболее значимое влияние на нарушение кислотности желудка оказывают тонус вегетативной нервной системы, гормональная регуляция, состояние терминального кровотока в желудке [9; 10]. У пациентов с дисплазией соединительной ткани (ДСТ) регуляторные механизмы кислотообразования имеют специфические особенности и требуют дополнительного изучения. Вышеизложенное определило цель проведенного исследования.

Цель: оценить влияние клинических (общеклинические данные, симптомы КЗЗ, фенотипические проявления ДСТ) и функциональных (данные лабораторных и инструментальных методов исследования) факторов на формирование вариантов желудочной кислотности у пациентов с КЗЗ на фоне ДСТ.

Материалы и методы

В рандомизированном контролируемом одномоментном сравнительном исследовании приняли участие 151 пациент.

Критериями включения явились: возраст от 18 до 39 лет, прерывание приема препаратов, влияющих на желудочную кислотность.

Всем участникам исследования были проведены общеклиническое обследование и сбор жалоб в виде анкетирования с помощью опросника GSRS для гастроэнтерологических больных GSRS, диагностика признаков ДСТ. Оценка состояния микроциркуляции в стенке желудка была проведена с помощью лазерной доплеровской флоуметрии (ЛАКК-2, Россия, г. Москва). Функция вегетативной нервной системы была исследована с помощью оценки вариабельности сердечного ритма (ВНС-микро, Россия, г. Иваново) при фоновой записи (в положении лежа в течение 10-15 минут) и при проведении активной ортостатической пробы (АОП) (переход в вертикальное положение). Гормональная регуляция кислотообразования была оценена путем измерения концентрации ПП1, ПП2 и гастрин-17 в сыворотке крови («АО ВЕКТОР БЕСТ», Россия, г. Новосибирск).

Репрезентативность выборки рассчитана с помощью программы «Статистика 8». Исследование влияния факторов на развитие нарушения кислотности у пациентов с признаками ДСТ и КЗЗ проводилось с применением технологий Data Mining. Описание результирующей переменной представлено в таблице 1.

Таблица 1

Описание результирующей переменной

Название	Обозначение	Тип данных	Описание
Вариант нарушения желудочной кислотности	у	логический	1 - нормаацидный 2 - рефлюксный 3 - гипоацидный 4 - билиарный 5 - гиперацидный

Ранее нами было установлено, что у пациентов с ДСТ результаты 24-часового рН-мониторинга желудка («Гастроскан-24», Россия, Московская область, г. Фрязино) были классифицированы с помощью алгоритмов нейронной сети и построения карт Кохонена [11] на 5 кластеров - вариантов нарушения желудочной кислотности [12]. В настоящем исследовании эта категория представлена результирующей переменной (табл. 1).

В качестве влияющих на результирующую переменную выбраны 105 факторов, разделенных на группы.

1 группа – 5 факторов с общеклиническими данными (возраст, пол, рост, масса тела, индекс массы тела).

2 группа - 27 факторов - фенотипических признаков дисплазии соединительной ткани, определенных в соответствии с диагностическим алгоритмом, разработанным на основании подсчета суммарного показателя диагностических коэффициентов отдельных признаков [7] (килевидная деформация грудной клетки, воронкообразная деформация грудной клетки, асимметрия грудной клетки), деформации позвоночника (сколиоз, кифоз), уменьшение отношения верхнего отдела туловища к нижнему, увеличенное отношение размеров рук к росту, ограничение выпрямления локтя до 170° и более, гипермобильность суставов, вальгусная деформация стопы, плоскостопие, грыжи передней брюшной стенки (пупочная, паховая), деформации черепа (долихоцефалия, ретрогнатия, гипоплазия скуловых костей, скошенные вниз глазные щели), нарушение роста и скученность зубов, миопия, астигматизм, изменения кожи (растяжимая кожа, атрофические стрии), клапанный синдром, синдром нарушения ритма, синдром вегетативной дисфункции, гастроэзофагеальный рефлюкс, дуоденогастральный рефлюкс, гастроптоз, колоноптоз, дивертикулы пищевода и кишечника, аномалии строения желчного пузыря (изгиб, перетяжка, перегородка), мегаколон, долихосигма, нефроптоз, варикоцеле.

3 группа - 6 факторов, в составе которых клинические синдромы (диарейный, диспепсический, рефлюкс-синдром, синдром абдоминальной боли, синдром запоров) и общая сумма баллов опросника GSRS.

4 группа - 15 факторов, сывороточная концентрация пепсиногенов I и II, соотношение П/ПП, гастрин - 17, IgG *H. pylori*, данные морфологического исследования (степень воспаления, активность, наличие инфекции *H. pylori*, наличие атрофии, наличие кишечной

метаплазии), результаты эзофагогастродуоденоскопии (наличие эрозий в слизистой оболочке пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки; наличие хронического воспаления без эрозий указанных отделов, рубцовая деформация луковицы пилорического отдела, луковицы двенадцатиперстной кишки, отсутствие патологических изменений).

5 группа - 36 факторов, которыми являлись результаты исследования variability сердечного ритма, соответствовавшие 18 показателям в покое и 18 в положении ортостаз (HRR, RRNN, SDNN, RMSSD, CV, pNN50, M, AMo, MxDMn, SI, VBI, VRI, RPAI, TFP, VLF, LF, HF, LF/HF).

6 группа - 3 фактора, определявшие состояние микроциркуляции в стенке желудка (ПМ, СКО, Kv).

Поскольку результирующая переменная (вариант нарушения желудочной кислотности) имеет логический тип и необходимо решить задачу классификации по значимым признакам, применен метод построения дерева решений. Анализ влияния факторов на нарушение желудочной кислотности проводился с помощью технологии интеллектуального анализа данных – построения деревьев решений с использованием алгоритма C 4.5. Деревья решений - это иерархические древовидные структуры, состоящие из решающих правил вида «если... то...» и позволяющие выполнять классификацию объектов. В дереве каждому объекту соответствует единственный узел, дающий решение [13]. Результирующей переменной для деревьев решений выбрана переменная: вариант нарушения желудочной кислотности. Итогом анализа явилось построение дерева решений для каждого из вариантов кислотности на основе выявления значимых факторов для каждого варианта, направление и величина этого влияния, а также диапазон значений фактора, при котором выполняется условие о развитии этого варианта кислотности.

Результаты и обсуждение

Таблица 2

Описание значимых факторов и направления их влияния на развитие вариантов кислотности у пациентов с синдромом диспепсии ДСТ

Название фактора	Значимость, %	Пороговое значение	Направление влияния на результирующую переменную при увеличении значений фактора	Направление влияния на результирующую переменную при уменьшении значений фактора	Результирующая переменная (вариант кислотности)
Масса тела	15	66,5	↓	↑	Гиперацидный
	18		↓	↑	Рефлюксный

Деформация желчного пузыря	30	-	↑	↓	Билиарный
Долихостеномелия	21	-	↓	↑	Нормоацидный
Дуодено-гастральный рефлюкс	17,8		↑	↓	Билиарный
Деформация грудной клетки	12	-	↑	↓	Гиперацидный
	23	-	↑	↓	Гипоацидный
Гастроптоз	45	-	↑	↓	Гипоацидный
Диспепсический синдром	23,9	6,5	↑	↓	Билиарный
	14	2,5	↑	↓	Гипоацидный
Абдоминальный болевой синдром	24,5	14,5	↑	↓	Гиперацидный
	24,7	11,5	↑	↓	Рефлюксный
	22,3	3,5	↓	↑	Нормоацидный
Гастрин – 17	25,6	12,5	↑	↓	Гипоацидный
	21,8	9,5	↓	↑	Рефлюксный
	12,4	9,5	↓	↑	Нормоацидный
Пепсиноген I	29,4	61,6	↑	↓	Гиперацидный
Пепсиноген II	12,5	1,8	↓	↑	Рефлюксный
LF/HF в покое	12,6	1,48	↑	↓	Билиарный
LF/HF в покое	17,8	7,8	↓	↑	Нормоацидный
LF/HF в покое	18,9	8,25	↓	↑	Рефлюксный
SDNN в ортостазе	22,5	180	↓	↑	Нормоацидный
LF ортостаз	12,7	458,6	↓	↑	Рефлюксный
TFP, в ортостазе	17,4	10327	↓	↑	Гиперацидный
RPAI ортостаз	16,8	22,9	↑	↓	Нормоацидный
ПМ	26,2	14	↓	↑	Гипоацидный
Kv	31,8	61,4	↓	↑	Нормоацидный

Как показано в таблице 2, выделено 18 результирующих факторов, по несколько факторов каждой из перечисленных групп, влияющих на возникновение вариантов кислотности (табл. 2). Пороговое значение фактора показывает, при каких значениях происходит разбиение выборки при построении дерева решений (табл. 2). Для решения задачи диагностики и разработки рекомендаций могут быть использованы условия, построенные на основании дерева решений, в случае выполнения которых осуществляется диагностика вариантов желудочной кислотности у пациентов с КЗЗ на фоне ДСТ. Ниже приведены условия развития вариантов желудочной кислотности.

Если у пациента выявлены жалобы, соответствующие наличию диспепсического синдрома опросника GSRS, диагностированы деформация желчного пузыря и дуодено-гастральный рефлюкс, LF/HF в покое менее 1,48, то наиболее вероятен билиарный вариант желудочной кислотности.

Если у пациента выявлены деформация грудной клетки, гастроптоз, Г-17 менее 12,5 пмоль/л и ПМ при ЛДФ желудка менее 14 перф. ед., то устанавливается гипоацидный вариант желудочной кислотности.

Если у пациента диагностировано более 14,5 баллов абдоминального болевого синдрома, выявлены деформация грудной клетки, масса тела менее 66,5 кг, П I менее 61,6 мкг/л, TFR в ортостазе ниже 10327 мс², то устанавливается гиперацидный вариант кислотности.

Если у пациента выявлено 11,5 и более баллов абдоминального болевого синдрома, Г-17 менее 9,5 пмоль/л, ПIII выше 1,8 мкг/л, LF/HF в покое менее 8,25 и LF в ортостазе менее 458,6, то наиболее вероятен рефлюксный вариант кислотности.

Если выявлено отсутствие долихостеномии, количество баллов абдоминального синдрома менее 3,5, снижение Г-17 менее 9,5 пмоль/л, SDNN в ортостазе менее 180 мс, RPAI в ортостазе более 22,9 мс² и LF/HF в покое менее 7,8, то вероятно наличие нормоацидного варианта кислотности.

Выявленный в нашем исследовании факт наличия диспепсического синдрома (клинически он проявляется в виде постпрандиального дистресс-синдрома) у пациентов с гипоацидными состояниями, для которых характерны гипоацидный и билиарный варианты кислотности, совпадает с данными работ других исследователей [4; 10; 12]. Например, сообщение о нежелательном эффекте от назначения высоких ИПП с развитием жалоб на дискомфорт в области живота, метеоризм [4]. В соответствии с этими данными возможно снижение дозы ИПП для лечения КЗЗ. Описанное в нескольких исследованиях защелачивание интрагастрального pH в результате дуодено-гастрального рефлюкса у пациентов с химическим гастритом [6] можно экстраполировать на пациентов с билиарным вариантом кислотности. Наличие желчных кислот - детергентов сопровождается антродуоденальной дискоординацией, токсическим воздействием на слизистую оболочку в виде омыления липидов клеточных мембран и разрушения слизисто-бикарбонатного барьера с развитием предрасположенности к инфекции *H. pylori* [2]. Указанный факт дает возможность включить в схему терапии препараты урсодезоксихолевой кислоты для лигандирования и выведения свободных жирных кислот из полости желудка.

В настоящем исследовании установлено, что недостаточность тканевого кровообращения, проявляющаяся снижением показателей микроциркуляции, играет основополагающую роль в развитии гипоацидного варианта кислотности. Это может быть обусловлено гиперсимпатикотонией, с последующим спазмом абдоминальных сосудов, наличием гастроптоза, способствующего замедлению кровотока в желудочных артериях при замедлении пассажа химуса [1].

В литературе упоминается о нарушениях кровообращения в желудке и органах брюшной полости при снижении венозного возврата, что также проявляется у пациентов с клапанным синдромом и хронической венозной недостаточностью при ДСТ [6; 7]. Нарушение реологических свойств крови, склонность к микротромбообразованию при ДСТ может привести к развитию локальных ишемических повреждений органов пищеварения [7].

Наличие выраженного абдоминального болевого синдрома и повышение общей мощности спектра TFP за счет парасимпатического компонента при спектральном анализе ВСР у пациентов с гиперацидным вариантом кислотности совпадают с данными исследователей вегетативной дисфункции пациентов с язвенной болезнью [9; 10]. Повышение вероятности развития гиперацидного варианта при увеличении сывороточного показателя P^{\square} подтверждает наличие хронического воспаления слизистой оболочки, что многократно было доказано в работах, посвященных неинвазивным методам оценки желудочной кислотопродукции [10].

Повышение вероятности развития рефлюксного варианта при снижении стимуляции синтеза кислоты гастрином – 17 и пепсиногеном II обуславливает ее избыточное количество, что вместе со снижением индекса ваго-симпатического взаимодействия LF/HF, указывающим на преобладание вагусного влияния, подтверждает гиперацидное состояние при рефлюксном варианте нарушения кислотности.

Заключение. В исследовании проанализировано влияние клинико-функциональных факторов на желудочную кислотность у пациентов с ДСТ. Установлено, что гипоацидные состояния у пациентов с ДСТ, помимо защелачивающего действия желчи в результате ДГР, возникают в результате расстройства терминального кровообращения в стенке желудка.

Учитывая прогредиентность диспластикозависимого процесса, сохранение кислотопродуцирующей функции желудка при воспалении в слизистой оболочке в случае гиперацидных вариантов кислотности, по-видимому, обусловлено молодым возрастом обследуемых с сохранением микрокровотока в стенке желудка, а также избыточным вагусным влиянием.

Развитие нормаацидного варианта кислотности сопряжено с выполнением множества условий, что снижает вероятность его развития. Повышает возможность формирования нормаацидного состояния отсутствие жалоб, нормальные значения ВСР и минимальное количество висцеральных проявлений ДСТ.

На наш взгляд, эти данные являются важным доказательством системности проявления ДСТ, влияющей, прежде всего, на состояние обменных процессов в организме и являющейся одной из причин развития хронической ишемии органов пищеварения.

Выводы

1. У пациентов с признаками ДСТ ведущим проявлением синдрома диспепсии является постпрандиальный дистресс-синдром (диспепсический синдром опросника GSRS).
2. На развитие вариантов нарушения желудочной кислотности у пациентов с синдромом диспепсии и дисплазиями соединительной ткани оказывают влияние признаки дисплазии соединительной ткани, показатели вариабельности сердечного ритма, показатели состояния микроциркуляции в стенке желудка, значения сывороточной концентрации пепсиногена I, пепсиногена II, гастрин-17.
3. Полученные в исследовании данные могут быть полезными в диагностике вариантов желудочной кислотности и разработке индивидуального плана лечения у пациентов с синдромом диспепсии и дисплазиями соединительной ткани.

Список литературы

1. Вернигородский С.В. Особенности структурных изменений слизистой оболочки желудка при хроническом гастрите у лиц разных возрастных групп // Клиническая и экспериментальная морфология. 2014. С. 4-7.
2. Sugano K., Tack J., Kuipers E.J., Graham D.Y., El-Omar E.M., Miura S., Haruma K., Asaka M., Uemura N., Malfertheiner P., faculty members of Kyoto Global Consensus Conference. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. Gut 2015. 64:53-67.
3. Кононов А.В., Мозговой С.И., Маркелова М.В., Шиманская А.Г. Морфогенез атрофии слизистой оболочки желудка как основа фенотипа хронического гастрита // Архив патологии. 2011. №3. С. 26-31.
4. Соломенцева Т.А. Хронический гастрит с позиции канцерпревенции. Эволюция представлений // Частная гастроэнтерология. 2013. 4(72). 135-140.
5. Rhonda F. Souza, Joel H. Rubenstein, John Y. Kao, Ikuo Hirano Contributions from Gastroenterology: Acid Peptic Disorders, Barrett's Esophagus and Eosinophilic Esophagitis. Gastroenterology. 2018. 5. 1209–1214
6. Fikree A., Aziz Q. Sifrim D. Mechanisms underlying reflux symptoms and dysphagia in patients with joint hypermobility syndrome, with and without postural tachycardia syndrome. Neurogastroenterology and Motility. 2017. 13-29
7. Национальные рекомендации по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани. М.: ООО «Бионика Медиа», 2016. 80 с.
8. Джулай Г.С., Джулай Т.Е., Зябрева И.А., Секарёва Е.В. Прогностическое значение дисплазии соединительной ткани при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, ассоциированной с дуоденогастроэзофагеальным рефлюксом // Экспериментальная и

клиническая гастроэнтерология. 2018. №3. С. 47-52

9. Schubert M.L. Gastric acid secretion. *Current Opinion of Gastroenterology*. 2016. 32(6). 452-460.
10. Schubert M.L. Physiologic, pathophysiologic, and pharmacologic regulation of gastric acid secretion. *Current Opinion of Gastroenterology*. 2017. 33(6). 430-438.
11. Самоорганизующиеся карты Кохонена – математический аппарат // BaseGroup. Технологии анализа данных. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.basegroup.ru/library/analysis/clusterization/som/> (дата обращения: 05.10.2018).
12. Рожкова М.Ю., Нечаева Г.И., Лялюкова Е.А., Цыкунова Ю. А., Куликова О.М. Варианты желудочной кислотности у пациентов с кислотозависимыми заболеваниями и дисплазией соединительной ткани // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018. №8. С. 55-63
13. Паклин Н.Б., Орешников В.И. Бизнес - аналитика: от данных к знаниям. СПб.: Питер, 2009. 624 с.