

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
ГОСУДАРСТВЕННАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ВЫСШЕГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО»

На правах рукописи

ДУБОВИК ДМИТРИЙ СЕРГЕЕВИЧ

УДК 616.334-008-092:616.33-002

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ
ПИЛОРИЧЕСКОГО СФИНКТЕРА У ПАЦИЕНТОВ С
ДУОДЕНОГАСТРАЛЬНЫМ РЕФЛЮКСОМ**

14.03.03 – патологическая физиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Донецк-2021

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Нарушения моторных и сенсорных функций желудка, кишечника и толстой кишки выявляются у значительной части населения во всем мире, при этом ухудшают качество жизни пациентов и вызывают значительные экономические расходы (S.Mahadeva, 2006). Расширение спектра диагностических методов оценки моторной функции желудочно-кишечного тракта требуют обновленной информации, в первую очередь, о механизмах патогенеза нервно-мышечной дисфункции полых органов пищеварительной системы, о дифференцированном применении доступных в настоящее время тестов, трактовке полученных результатов и использовании их в выборе тактики лечения пациентов (Я.С.Циммерман, 2011).

Несмотря на то, что расстройства моторно-эвакуаторной активности желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) имеют сложный патогенез, критическим фактором нервно-мышечной дисфункции и наиболее распространенной (до 40% среди взрослого населения) считается недостаточность пилорического сфинктера, регистрируемая в виде дуоденогастрального рефлюкса (ДГР) (Ш.З.Галиев, 2019; D. Ramkumar, 2005; P.Dadhich, 2020).

Отдельные авторы отмечают, что застой желудка и заброс дуоденального содержимого в желудок (дуоденогастральный рефлюкс - ДГР) являются важными клиническими проблемами, поскольку имеют место у 70% пациентов с диспептическими жалобами, а также при 45-100% хронических заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки (О.Р.Санников, 2007; J. Keller и соавт., 2018), что свидетельствует о целесообразности изучения данной проблемы патологической физиологии.

Регуляция моторной функции гастродуоденального комплекса осуществляется при участии трех механизмов: миогенного (пейсмеккерные интерстициальные клетки Кахаля, гладкие миоциты), нервного (интеро- и экстероцепторы центральных и локальных рефлекторных дуг, замыкающихся в экстра- и интрамуральных ганглиях) и гуморального (гастроинтестинальные гормоны) (Е.А. Леушина, Е.Н. Чичерина, 2015). Индукторами (афферентами) выше перечисленных механизмов являются механо- и хеморецепторы стенки желудка и 12-перстной кишки. Согласно нашей концепции изменения свойств афферентного сигнала могут лежать в основе нарушений антродуоденальной координации и развития ДГР, опосредованных дисбалансом вегетативной нервной регуляции и гастроинтестинальных гормонов. Посредниками в передаче холинергических и нитрергических эфферентных сигналов гладким мышечным клеткам кишечника и желудка, а также пейсмеккерами гладких миоцитов являются интерстициальные клетки Кахаля (ИКК) (D.Foong и соавт., 2020; S.A. Vaker и соавт., 2021). Учитывая выявленную связь дефектов или потери ИКК с патологической двигательной активностью желудка, наличие у данных клеток рецепторов простагландина E_2 ($ПГЕ_2$) и реализацию их функций посредством экспрессии Ca^{2+} -активированного Cl^- канала Ano1 (M.Hunziker и соавт., 2012), а также релаксирующий эффект $ПГЕ_2$ на гладкомышечную ткань,

вероятным видится модулирующее влияние данных эффекторов на антродуоденальную координацию.

Очевидно, состояние хеморецепторных афферентов слизистой оболочки желудка и 12-перстной кишки зависит не только от нервнорефлекторных и гуморальных влияний, но и от локальных факторов (кислотность желудочного сока, обсемененность *Helicobacter pylori*) и состояния слизистой оболочки. Учитывая мнение, что на фоне ДГР любой степени выраженности обнаруживаются признаки антрального гастрита и эрозивные изменения (Е.А.Леушина, 2014), можно ожидать изменение физиологических свойств хеморецепторов стенки желудка, и как следствие - дискоординацию афферентных входов и эфферентных ответов в функциональной системе регуляции моторики пилорического сфинктера.

Использование тромбоцитов крови как объекта влияний многочисленных гуморальных и тканевых факторов в тестах *in vitro* (Э.Ф.Баринов, 2018), учитывая их сходное с гладкими миоцитами и ИКК мезенхимальное происхождение, позволит выделить патогенетически значимые и прогностически важные молекулярные модуляторы функциональной системы гастродуоденального транспорта при ДГР. При этом отражением функциональной полноценности пилорического сфинктера могут быть изменения его внутреннего диаметра в фазу сокращения и прохождения перистальтической волны, выявленные при фиброэзофагогастродуоденоскопии.

Таким образом, патогенетические механизмы ДГР при развитии рефлюкс-гастрита остаются малоизученными, а их расшифровка является актуальной задачей современной патологической физиологии.

Степень разработанности темы. Появившиеся в последние годы сведения о составных элементах функциональной системы регуляции моторики желудка и 12-перстной кишки получены в экспериментах на животных и зачастую носят ограниченный характер, так как базируются на исследовании изолированных миоцитов продольных и циркулярных слоев мышечной оболочки органов. Установлена главенствующая роль вагуса в нервном контроле двигательной активности желудка, передающего скоординированную афферентную информацию от ЖКТ в центральную нервную систему (к солитарному ядру в стволе мозга), а также генерирующего эфферентные сигналы от дорсального моторного ядра блуждающего нерва в нижнюю треть пищевода и желудок (Н. Vittal и соавт., 2007; С.А.МсMenamin, 2016; К. М.Sanders, 2016). Имеются сведения о том, что моторная активность полых органов пищеварительной системы может определяться самостоятельным функционированием межмышечного нервного сплетения, даже без участия вагусной регуляции (R.A.Loyd, 2011). Некоторые авторы связывают нарушения антродуоденальной координации и состояния привратника при развитии ДГР с состоянием нитергической регуляции и дисбалансом гастроинтестинальных гормонов (С. В.Бельмер, 2010; R.K. Goyal, 2019). Однако до настоящего времени возможности изучения нейро-гуморальных механизмов регуляции работы пилорического сфинктера у животных и человека *in vivo* весьма ограничены, что связано с методическими трудностями.

Появление аналитических обзоров, посвященных роли ИКК в реализации пейсмеккерной активности, обеспечении фазового и тонического сокращения гладких миоцитов желудка и кишечника (К. M.Sanders, 2019; Н.М.Енгенов, 2021), установление связи нарушений моторики и функциональных расстройств желудка с дефектами или потерей ИКК оживили исследования желудочно-кишечных аритмий, однако, не приблизили к пониманию координации процессов «сокращение-расслабление» в зоне пилорического сфинктера в норме и, тем более, остались не расшифрованными патофизиологические механизмы нарушения моторной активности сфинктера при развитии воспалительных заболеваний желудка.

При гастритах исследователи особое внимание уделяют роли инфекционного агента *H. pylori* в развитии желудочной дисмоторики, поскольку в 30–89% случаев обследованных пациентов с моторно-эвакуаторными расстройствами выявляемое заболевание ассоциируется с данной инфекцией (К.М.Фокк, 2011). До настоящего времени вопрос о взаимодействии *H. pylori* и ДГР вызывает противоречивые споры, а патогенетическая роль данной инфекции в развитии желудочной дисмоторики еще нуждается в дальнейшем изучении (О.В.Хлынова и соавт., 2013).

В доступной литературе отсутствуют сведения о взаимоотношениях гуморальных регуляторов (ионов Ca^{2+} , простагландинов, гастроинтестинальных гормонов) двигательной активности гладких миоцитов как стенки желудка, так и пилорического сфинктера.

Связь работы с научными программами, планами, темами. Диссертационное исследование выполнено в рамках плана научно-исследовательской работы ГОУ ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО и является фрагментом плановой научно-исследовательской темы кафедр лучевой диагностики и лучевой терапии и хирургии им. К. Т. Овнатаняна «Оптимизация лучевой диагностики и малоинвазивного хирургического лечения очаговых образований печени» (шифр темы УН 18.02.01). Личный вклад диссертанта заключается в изучении возможностей индивидуализированной диагностики дуоденогастрального рефлюкса у пациентов с патологией органов ЖКТ.

Цель исследования: выявить патогенетические механизмы дисмоторики пилорического сфинктера у пациентов с диффузным и очаговым поражением слизистой оболочки желудка.

Задачи исследования:

1. Провести анализ вегетативного статуса у пациентов с дуоденогастральным рефлюксом.
2. Выявить особенности гуморальных факторов, контролирующих моторику пилорического сфинктера у пациентов с диффузным рефлюкс-гастритом.
3. Изучить состояние гуморальных факторов, регулирующих функциональное состояние пилорического сфинктера у пациентов с очаговым рефлюкс-гастритом.
4. Сравнить патогенетическую роль условнорефлекторных, миогенных и гуморальных механизмов в нарушении антродуоденальной координации у

пациентов с диффузным и очаговым поражением слизистой оболочки желудка.

5. Разработать схему патогенеза дисмоторики пилорического сфинктера у пациентов с рефлюкс-гастритом при различном характере поражения слизистой оболочки желудка.

Объект исследования: моторика пилорического сфинктера, дуоденогастральный рефлюкс у пациентов с рефлюкс-гастритом.

Предмет исследования: лабораторные показатели вегетативного тонуса и вегетативной реактивности, сенситивности рецепторов тромбоцитов к гуморальным регуляторам функции пилорического сфинктера, кислотности желудочного сока, инфицированности *H. pylori*, функциональной полноценности (моторики) пилорического сфинктера.

Научная новизна исследования. В работе впервые изучены особенности и взаимоотношения различных звеньев функциональной системы регуляции моторики пилорического сфинктера, имеющей важное значение в антродуоденальной координации. Проведенное исследование позволило установить информативность оценки реактивности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы у пациентов с ДГР путем анализа условнорефлекторного изменения состава слюны. В работе описаны особенности гуморальной регуляции и моторной активности гладких миоцитов пилорического сфинктера при различном плазменном уровне ионизированного кальция (iCa^{2+}). Выявлены индивидуальные различия нейрогуморальных патогенетических механизмов ДГР у пациентов с различными вариантами поражения слизистой оболочки желудка – диффузным и очаговым рефлюкс-гастритом. Впервые на основе корреляционного анализа систематизированы и обобщены особенности патогенетических механизмов дисмоторики пилорического сфинктера.

Теоретическая и практическая значимость работы. На основе результатов комплексного клинико-лабораторного исследования выявлены и систематизированы ранее не изученные патогенетические механизмы ДГР у пациентов с рефлюкс-гастритом. В ходе выполнения исследования уточнена роль парасимпатического звена вегетативной нервной системы в формировании функциональной неполноценности пилорического сфинктера при дуоденогастральном рефлюксе. Установлены особенности состояния нейро-гуморальной регуляции двигательной активности пилорического сфинктера у пациентов с диффузным и очаговым воспалением слизистой оболочки желудка. Сопоставлены особенности локальных гуморальных механизмов со степенью обсемененности *H.pylori* и уровнем кислотности желудочного содержимого, которые модулируют хемочувствительное афферентное звено нервной регуляции моторной активности сфинктера. Выявлены информативные критерии компенсаторных механизмов, направленных на координацию процессов «сокращения-расслабления» гладких миоцитов сфинктера в условиях воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка.

На основе полученных результатов разработана схема патогенеза дисмоторики пилорического сфинктера (дуоденогастрального рефлюкса) у пациентов с рефлюкс-гастритом.

Количественные показатели вегетативной реактивности, чувствительности тромбоцитов к гуморальным регуляторам моторной активности гладких миоцитов сфинктера, наряду с эндоскопической диагностикой могут быть использованы в клинической практике для оценки функциональной полноценности пилорического сфинктера и дифференциальной диагностики ДГР и других нарушений моторно-эвакуаторной функции органов среднего отдела пищеварительной трубки.

Методология и методы исследования. Для решения сформулированных задач проведено открытое, когортное проспективное исследование с использованием клиничко-инструментальных, биохимических и цитологических методов. Клиничко-инструментальный метод включал выявление особенностей болевого и диспепсического синдромов, предшествующее лечение, объективный статус пациента, а также эндоскопическую оценку изменений слизистой оболочки желудка и моторной активности пилорического сфинктера (частоты прямой провокации ДГР и его косвенных эндоскопических признаков). Биохимический метод использовали для оценки содержания белка в слюне и кислотности желудочного содержимого. Цитологический метод включал оценку изменений функциональной активности тромбоцитов при инкубации *in vitro* с лигандами рецепторов ПГЕ₂ и 5НТ. Статистический метод включал описательную статистику с использованием критерия t-Стьюдента, корреляционный анализ.

Положения, выносимые на защиту

1. В основе патогенеза дуоденогастрального рефлюкса лежат нарушения тонуса и реактивности вегетативной нервной системы, особенности сенситивности клеток организма к гуморальным модуляторам антродуоденальной координации, формирующиеся в условиях различной обсеменности *H. pylori* и изменений pH желудочного содержимого.
2. У пациентов с ДГР при различных вариантах поражения слизистой оболочки желудка (диффузное, очаговое) формируются специфические взаимоотношения нейрогуморальных патогенетических механизмов дисмоторики пилорического сфинктера.
3. Дисфункция пилорического сфинктера при диффузном рефлюкс-гастрите вызвана повышенной реактивностью вагуса, снижением чувствительности клеток к серотонину и вазоинтестинальному пептиду на фоне гиперсенситивности рецепторов к ПГЕ₂, высоких значений pH желудочного сока и нормального уровня iCa^{2+} .
4. Нарушение моторики пилорического сфинктера при очаговом рефлюкс-гастрите обусловлено низкой реактивностью парасимпатического звена вегетативной иннервации, повышением чувствительности клеток к серотонину и вазоинтестинальному пептиду на фоне гипосенситивности рецепторов к ПГЕ₂, низких значений pH желудочного сока и повышенного уровня iCa^{2+} .

5. Угнетение компенсаторных механизмов, направленных на сохранение структурно-функциональной целостности слизистой оболочки желудка в условиях низких значений рН и высокой обсеменности *H. pylori*, является патогенетическим фактором, усугубляющим нарушения моторной активности пилорического сфинктера.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность результатов, изложенных в диссертационной работе, базируется на использовании современных, метрологически поверенных средств и методов исследований, достаточном объеме клинического материала, использовании методик, адекватных поставленным задачам, и применении современных методов статистического анализа. Положения, изложенные в диссертации, построены на достаточно изученных и проверяемых (воспроизводимых) фактах, они согласуются с опубликованными в научной литературе данными.

Материалы диссертации были представлены и обсуждены на XI Международной научно-практической интернет конференции «Состояние здоровья: медицинские, социальные и психолого-педагогические аспекты» (Донецк, 2020), Международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать...болезнь» (Донецк, 2020), I и II республиканских научно-практических конференций с международным участием «Современные аспекты диагностики, профилактики и лечения COVID-19-инфекции, особенности медицинского образования в период пандемии» (Донецк, 2020,2021), VII Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием «VolgaMedScience» (Нижний Новгород, 2021).

Внедрение в практику результатов исследования. Материалы работы внедрены в практику лечебных учреждений – Донецкого клинического территориального медицинского объединения (ДоКТМО), учебно-научно-лечебного комплекса «Университетская клиника» Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, городской клинической больницы №16 г. Донецка, городских клинических больниц №6, №21 г. Донецка, Республиканского онкологического центра имени профессора Г.В. Бондаря г. Донецка, Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака г. Донецка

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 10 научных работ, в том числе пять статей в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК (из них одна – без соавторов), пять тезисов в материалах научно-практических конференций, форумов.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 156 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, раздела материалов и методов исследования, четырех глав собственных исследований, анализа и обобщения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который включает 223 источника (из них 201 латиницей), иллюстрирована 32 рисунками и 16 таблицами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования. Основную группу составили 52 мужчины и 112 женщин отделений гастроэнтерологии и терапии Донецкого клинического территориального медицинского объединения (средней возраст $52,71 \pm 9,65$ лет), у которых при фиброэзофагогастродуоденоскопия (ФЭГДС) был выявлены признаки дуоденогастрального рефлюкса и гастрита, отсутствовали в анамнезе операции на органах ЖКТ и гепатобилиарной зоны. Объем выборки составляет 164 пациента, что соответствует рекомендациям, полученным расчетным путем (Ю.Е.Лях и соавт., 2012). Всем больным проведена ФЭГДС с помощью видеогастроскопа Pentax EG-2790K. Группу контроля составили 30 пациентов (19 женщин и 11 мужчин сходного возраста) без жалоб гастроэнтерологического профиля, которым была показана ФЭГДС в связи с заболеваниями, не связанными с патологией ЖКТ. Критериями исключения в основную и контрольную группу были: прием нестероидных противовоспалительных, гормональных и цитостатических препаратов в течение последних 6 месяцев, прием антибактериальных, антисекреторных препаратов в течение последнего месяца, подозрение на наличие хирургической патологии.

Распределение больных по группам осуществлялось с учетом клинических данных и результатов ФЭГДС, позволявшей осуществлять визуальную оценку слизистой оболочки желудка и получать желудочное содержимое в трех отделах желудка (теле, фундальном и антральном) для определения его pH. Степень инфицированности *H. pylori* оценивали по результатам уреазного теста, чувствительность которого составляет 91%, специфичность — 100% (Сапожников В Г, 2003). Клинико-инструментальные исследования выполняли на момент поступления в клинику (до назначения специфического лечения).

Внутрижелудочную pH-метрию осуществляли микропроцессорным ацидогастрометром «АГМ-03» (АГМ-МП-03-1 фирмы НПП «Исток-Система»). Кроме оценки первичных показателей pH желудочного содержимого, согласно рекомендациям И.Ю.Колесниковой (2009) проводили расчет «градиента ощелачивания», как выраженная в процентах разность значений антрального и фундального pH, отнесенная к pH тела желудка:

$$ГО = ([pH \text{ антральный} - pH \text{ фундальный}] / pH \text{ тела}) \times 100 \%$$

Исследование состояния надсегментарного центров гипоталамуса и корковых представительств пищевого центра включало определение вегетативного тонуса (индекс Кердо), по формуле:

$$ИК = (1 - ДАД : ЧСС) \times 100,$$

где ДАД — диастолическое артериальное давление,

ЧСС — частота сердечных сокращений.

Вегетативную реактивность оценивали путем воздействия на рефлексогенные зоны слизистой оболочки ротовой полости с последующим определением концентрации белка в слюне с помощью биуретового метода. Состояние сегментарного отдела вегетативной регуляции оценивали по

изменению линейных размеров (диаметра) антрального сфинктера при ФЭГДС в фазу сокращения и прохождения перистальтической волны, отражающего полноценность его двигательной функции.

Для цитологических исследований *in vitro* кровь забирали у пациентов натошак из локтевой вены с использованием одноразовых вакуумных систем типа «Vacutainer». Для получения обогащенной тромбоцитами плазмы использовали пробирки, содержащие в качестве консерванта К2-ЭДТА. После забора кровь центрифугировали в течении 30 мин. на рефрижераторной центрифуге «К-23» (Германия) при 1500 g и температуре +4°C.

Измерение степени агрегации тромбоцитов в тестах *in vitro* при инкубации обогащенной тромбоцитами плазмы с различными дозами (1, 5 и 10 мкМ) агонистов серотониновых (серотонина адипинат) и простагландиновых рецепторов (ПГЕ₂) проводили на биохимическом фотометрическом анализаторе АБхФк-02–«НПП-ТМ» БиАн (О.И.Филиппова, 2012). Венозную кровь получали в 8 ч утра, натошак, после 14-часового голодания. Уровень ионизированного кальция (iCa^{2+}) в крови определяли с помощью колориметрического метода.

Функциональные эффекты гистамина и вазоинтестинального пептида (ВИП) оценивали путем сравнительного исследования моторной активности пилорического сфинктера у пациентов до и спустя 12 ч после однократного приема соответственно препарата «Дезал» (5 мг) и «Тримедат» (100 мг).

Статистическая обработка и анализ полученных данных проводились при помощи прикладной программы MedStat путем расчета средней арифметической признака (M) или ее медианы (Me) и соответствующей стандартной погрешности (m). Достоверность различий средних значений оценивалась по t-критерию Стьюдента. Для выяснения степени взаимосвязи между изучаемыми показателями использовался корреляционный анализ по Пирсону (с вычислением коэффициента корреляции r и оценкой его значимости p).

Результаты исследования и их обсуждение. На первом этапе исследования был проведен анализ клинико-инструментальных данных обследованных 164 пациентов с ДГР, на основании чего были сформированы 1-я группа (пациенты с диффузным рефлюкс-гастритом, $n=79$, 48,17% случаев) и 2-я группа (пациенты с очаговым рефлюкс-гастритом, $n=85$, 51,83% случаев). При эндоскопическом исследовании у пациентов 1-й группы регистрировали гиперемию и диффузный отек слизистой оболочки тела и антрального отдела желудка. При ФЭГДС слизистая оболочка желудка пациентов 2-й группы характеризовалась преимущественно отеком и очаговой гиперемией антрального отдела (76,47% случаев, $n=65$) или сочетанием очаговой гиперемии в фундальном и антральном отделах желудка (23,52%, $n=20$).

В ходе оценки надсегментарных центров ВНС у лиц контрольной группы определили значения ИК, которые у 60% ($n=18$) составили $3,6 \pm 1,5$ (95% ДИ 2,1 -6,0%);, а у 40% ($n=12$) были отрицательными $-5,2 \pm 2,4$ (95% ДИ -2,8-7,7%), что свидетельствовало об уравновешенности влияний симпатического и парасимпатического отделов. У пациентов 1-й группы ($n=79$) значения индекса

составили $-37,8 \pm 5,1$ (95% ДИ $-32,5-44,0$), тогда как у пациентов 2-й группы ($n=85$) выявили повышение значений ИК до $22,6 \pm 3,5$ (95% ДИ $18,9-26,3$), что свидетельствовало о преобладании тонуса парасимпатического отдела в 1-й группе и симпатикотонии – во 2-й (рис.1).

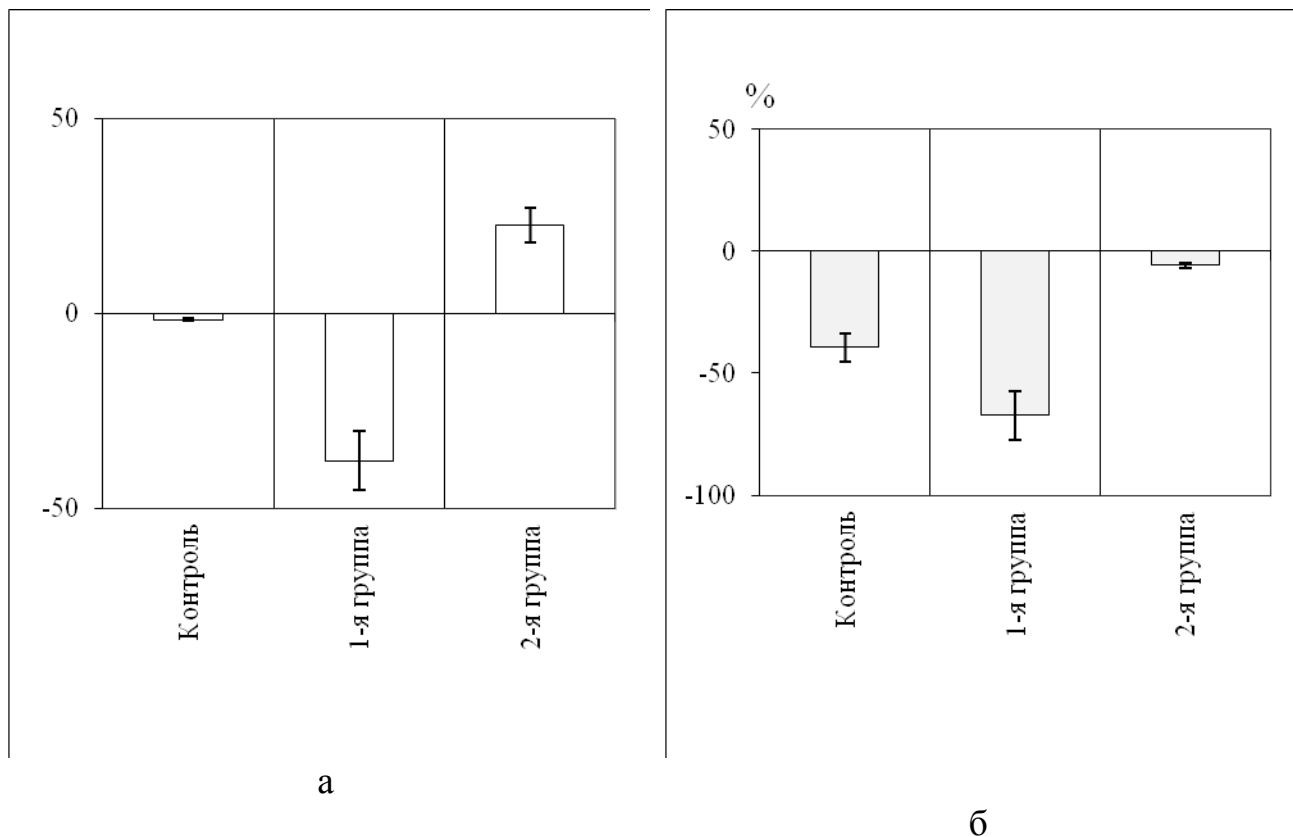


Рисунок 1 – Значения вегетативного индекса Кердо (а) и вегетативной реактивности (в % по сравнению с базальной) (б) у пациентов с диффузным (1-я группа) и очаговым (2-я группа) рефлюкс-гастритом.

Оценка вегетативной реактивности путем индукции условнорефлекторной реакции в 1-й группе продемонстрировала значительный вклад вагусных влияний в реактивность ВНС, поскольку уровень белка в слюне после условнорефлекторного теста снижался на $67,22 \pm 3,08\%$ по сравнению с базальным ($p < 0,001$). Во 2-й группе выявили снижение парасимпатического компонента, что проявлялось недостоверным снижением содержанием белка в слюне в ответ на стимуляцию вкусовых рецепторов на $5,79 \pm 1,30\%$ по сравнению с базальным (против $39,45 \pm 1,84\%$ в контроле). При этом данные изменения у пациентов 1-й группы с диффузными воспалительными изменениями слизистой оболочки можно трактовать как парасимпатикотонию в сочетании с парасимпатическим типом реактивности, а у пациентов 2-й группы с очаговыми изменениями слизистой оболочки желудка - как выраженную симпатикотонию с ареактивностью парасимпатического звена (В.В. Антонян, 2011). Во всех случаях в обеих группах имел место дисбаланс основных надсегментарных звеньев вегетативной регуляции.

Сегментарные реакции нервной регуляции в виде поддержания тонуса пилорического сфинктера у пациентов обеих групп были ослаблены, что подтверждают количественные показатели моторной активности пилорического сфинктера, полученные при ФЭГДС. У пациентов 1-й группы несостоятельность привратника проявлялась неполным смыканием его просвета в фазу сокращения ($1,20 \pm 0,25$ см) (в контроле $0,21 \pm 0,10$ см) и максимальной дилатацией просвета в фазу прохождения перистальтической волны ($2,18 \pm 0,41$ см) (в контроле $0,36 \pm 0,10$ см) (рис. 2), при этом степень прироста линейного размера сфинктера (Δd) в составила $0,98 \pm 0,11$ см, что в 6,53 раза превысило таковую в контрольной группе ($p < 0,001$) ($0,15 \pm 0,1$ см).

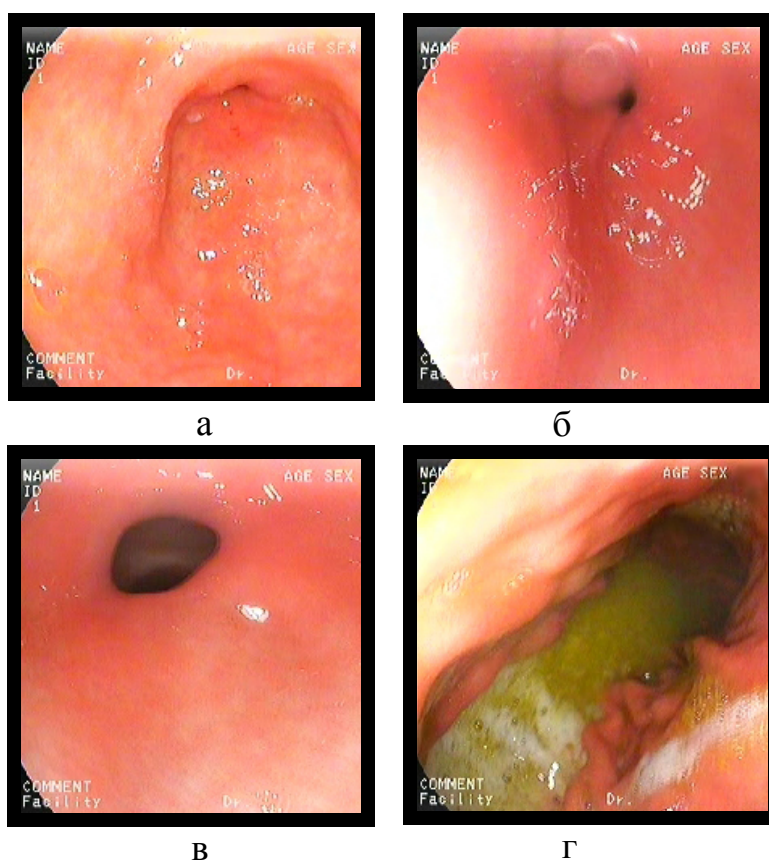


Рисунок 2 – Изменение диаметра пилорического сфинктера в фазу сокращения (а – контроль, в – пациент 1-й группы) и в фазу максимального раскрытия при прохождении перистальтической волны (б – контроль, г – пациент 1-й группы). ФЭГДС.

Во 2-й группе средний диаметр пилорического отверстия составил $0,47 \pm 0,15$ см в фазу сокращения и $0,75 \pm 0,14$ см в фазу максимального раскрытия при прохождении перистальтической волны (рис. 3). Степень прироста линейного размера сфинктера (Δd) в фазу максимального раскрытия при прохождении перистальтической волны, отражающая двигательную активность сфинктера, у пациентов данной группы превысила таковую в контроле в 1,86 раза ($p < 0,05$) и составила $0,28 \pm 0,10$ см против $0,15 \pm 0,1$ см в контрольной группе.

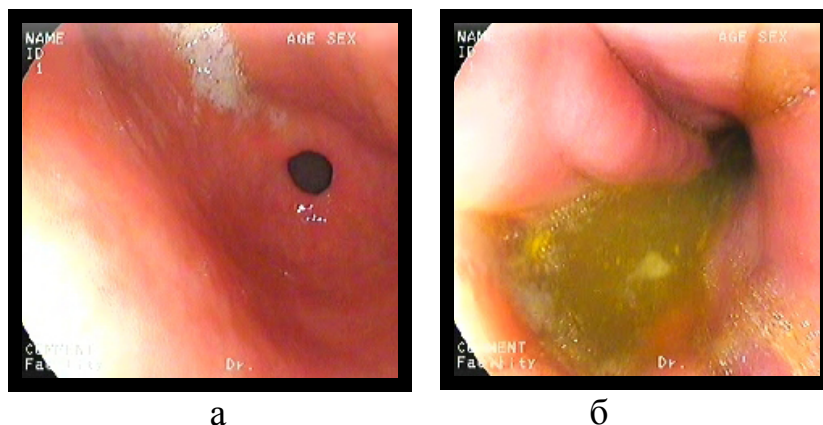


Рисунок 3 – Изменение диаметра пилорического сфинктера у пациента 2-й группы в фазу сокращения (а) и в фазу максимального раскрытия при прохождении перистальтической волны (б). ФЭГДС.

Корреляционный анализ показателей вегетативной реактивности и диаметра пилорического сфинктера в разные фазы двигательной активности показал, что у пациентов 1-й и 2-й группы степень ингибирования секреции белков слюны (вегетативная реактивность) прямо коррелировала с уменьшением Δd пилорического сфинктера (соответственно $r=0,683$, $p=0,017$ и $r=0,717$, $p=0,024$), что подтверждает сохранение надсегментарного контроля со стороны блуждающего нерва над моторными функциями пилорического сфинктера.

Ранее исследовали роль вегетативный гомеостаза в иммунном реагировании в ответ на инфекцию, включая *H. pylori*, у пациентов с хроническим гастритом (В.В. Чернин, 2006; А.С.Рудой, 2018), эрозивно-язвенными заболеваниями желудка и двенадцатиперстной кишки (В.В.Антонян, 2011). Влияние же обсемененности слизистой оболочки желудка *H. pylori* на регуляцию моторной функции пилорического сфинктера осталось вне поля зрения исследователей.

Нами проведена оценка взаимосвязи изменений обсемененности *H. pylori* (высокая, средняя, низкая), рН желудочного содержимого и моторики пилорического сфинктера. Пациенты 1-й группы отличались высокой степенью инфицированности *H. pylori* у 62,02% обследуемых ($n=49$), причем по степени убывания показателя отделы желудка расположились следующим образом: антральный > фундальный > тело. У пациентов 2-й группы имела место наименьшая плотность обсеменения, с низкой инфицированностью в антральном отделе в 91,76% случаев ($n=78$).

Для оценки влияния кислотности желудочного содержимого и *H. pylori* на эффективность локальной гуморальной регуляции ДГР проанализированы результаты рН-метрии трех различных отделов желудка: фундального, антрального и тела. В контрольной группе по данным рН-метрии в фундальном, антральном отделах и теле желудка уровень фундальной кислотности составил $3,18 \pm 0,31$ ед. (95% ДИ 2,92-3,47 ед.).

В 1-й группе пациентов (с диффузным рефлюкс-гастритом) в теле желудка имела место сходная с контролем, тогда как в фундальном и антральном отделах рН достоверно смещалась в щелочную сторону – соответственно составила $2,8 \pm 0,10$ и $3,2 \pm 0,15$ ед. В антральном отделе желудка рН желудочного сока у обследованных пациентов данной группы была выше контрольной на $56,27 \pm 3,01\%$ ($p < 0,05$). Уровень ГО составил $37,6 \pm 2,4\%$ ($p < 0,05$) и превышал контрольный ($13,4 \pm 1,2\%$), что объясняется однонаправленной дистальной динамикой «ощелачивания» рН благодаря значимому вкладу ДГР.

У пациентов с очаговым рефлюкс-гастритом (2-я группа) фундальная и антральная кислотность были существенно выше, чем в группе контроля, рН соответственно равнялась $2,0 \pm 0,13$ и $2,5 \pm 0,12$ ед., ($p < 0,05$). При данной форме гастрита расчетные значения градиента ощелачивания (ГО) были близкими к таковым у лиц контрольной группы (соответственно $17,9 \pm 1,1\%$ и $13,4 \pm 1,2\%$, $p > 0,05$), что отражает уменьшение вклада ДГР в ощелачивание антрального отдела желудка у больных очаговым рефлюкс-гастритом.

Представляется важным установленная зависимость между показателем двигательной активности пилорического сфинктера (Δd) и значениями градиента ощелачивания у пациентов с ДГР (рис. 4) – значения коэффициента корреляции в 1-й и 2-й группе отражали сильную прямую зависимость, превышающую таковую в контроле.

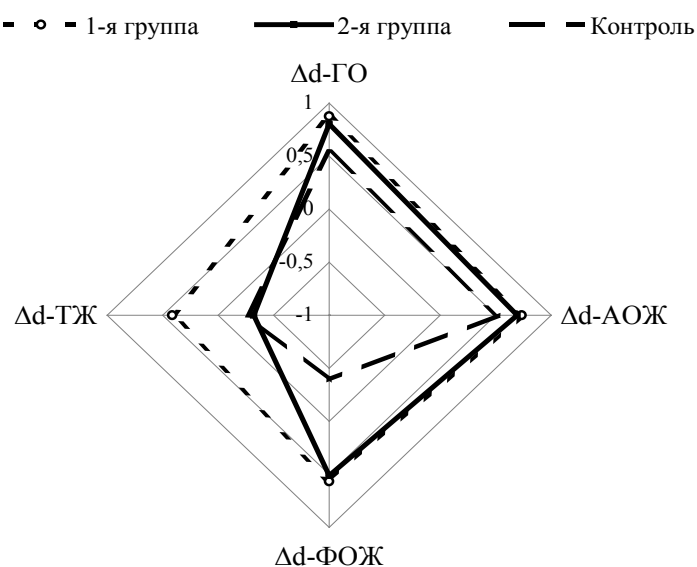


Рис. 4 – Коэффициенты корреляции между показателем двигательной активности пилорического сфинктера (Δd) и данными зональной интрагастральной рН-метрии.

Примечание. АОЖ – антральный отдел желудка, ФОЖ – фундальный отдел желудка, ТЖ – тело желудка, ГО – градиент ощелачивания.

Таким образом, установлено, что активное защелачивание антрального отдела желудка при диффузном рефлюкс-гастрите у пациентов 1-й группы, сопровождается большей степенью заселения *H.pylori* тела, а закисление содержимого желудка у пациентов 2-й группы – меньшей степенью

инфекционной колонизации. Вероятным антихеликобактерным механизмом может быть рефлюкс желчи в антральный отдел желудка.

С целью установления чувствительности клеток-мишеней (гладких миоцитов, ИКК) к гуморальным молекулярным регуляторам проводили инкубацию с различными дозами (1, 5 и 10 мкМ) серотонина адипината продемонстрировала дозозависимое увеличение агрегации тромбоцитов. У 94,93% пациентов 1-й группы не выявили достоверных отличий чувствительности рецепторов серотонина от таковой у пациентов контрольной группы - средняя эффективная концентрация серотонина адипината (EC₅₀) составила 8,50 мкМ (против 8,86 мкМ в контроле), что проявлялось наибольшим приростом степени агрегации тромбоцитов преимущественно в диапазоне высоких концентраций лиганда (табл. 1). У 5,07% пациентов дозозависимое повышение степени агрегации тромбоцитов отмечалось уже при низких концентрациях лиганда, а EC₅₀ серотонина адипината была ниже таковой в контрольной группе на 40,21±3,18% (p<0,05), составив 5,30 мкМ. Данный факт свидетельствует о доминировании нормальной чувствительности серотониновых рецепторов у пациентов с диффузным поражением слизистой оболочки желудка.

Таблица 1 – Степень агрегации тромбоцитов (%) у пациентов с очаговым рефлюкс-гастритом при инкубации *in vitro* с различными лигандами, M±m

Группы пациентов	Лиганды					
	Серотонина адипинат			Простагландин E ₂		
	1 мкМ	5 мкМ	10 мкМ	1 мкМ	5 мкМ	10 мкМ
Контроль (n=30)	11,79± 0,52	36,72± 1,74	52,09± 2,77	40,71± 1,96	69,54± 4,28	75,66± 3,99
1-я (n=79)	10,95± 1,33	39,11± 2,73	50,72± 2,64	49,22± 2,58*	83,86± 3,29*	91,03± 3,87*
2-я (n=85)	32,15± 1,68*	55,82± 3,01*	60,16± 4,15	18,63± 1,96*	47,25± 2,23*	51,40± 2,17*

Примечание: * – различия достоверны p<0,05.

Анализ полученных результатов позволяет говорить об отсутствии нарушений модулирующей функции серотонинергического отдела вегетативной нервной системы на моторную функцию стенки желудка у пациентов 1-й группы, опосредованной 5-НТ1А-, 5-НТ3- и 5-НТ4-рецепторами энтеральных нейронов и гладких миоцитов (G.M Mawe., J.M.Hoffma, 2013). Кроме того, учитывая участие серотониновых рецепторов в регуляции регулярных и нерегулярных осцилляций в клетках Кахалья посредством 5-НТ2- (в том числе 5-НТ2В-рецепторов), 5-НТ3- и 5-НТ4-рецепторов (А.Э.Лычкова, 2011), можно считать адекватной пейсмеккерную функцию ИКК. Во 2-й группе чувствительность серотониновых рецепторов тромбоцитов была повышена, что подтверждают сниженные по сравнению с контролем значения EC₅₀ серотонина адипината (4,2 мкМ, на 52,6% меньше контрольной, p<0,001). Данный факт свидетельствует о компенсаторном характере серотониновой нейромедиации,

учитывая низкую реактивность парасимпатического звена в надсегментарном вегетативном контроле сократительной активности гладких миоцитов.

В гуморальном контроле моторной активности мышечной оболочки желудка основная роль отводится гастроинтестинальным гормонам и местным тканевым регуляторам — простагландинам. ПГЕ₂ и ПГF_{2α} вырабатываются в слизистой оболочке органов ЖКТ под воздействием нейрогуморальной стимуляции. Описанное в литературе релаксирующее действие ПГЕ₂ на гладкие миоциты послужило основанием для оценки чувствительности простагландиновых клеточных рецепторов у пациентов с ДГР.

При инкубации суспензии тромбоцитов пациентов 1-й группы с простагландином Е₂ у 96,47% пациентов выявили повышение агрегации тромбоцитов, причем степень увеличения показателя нарастала дозозависимым способом. ЕС₅₀ для простагландина Е₂ составила 1,15 мкМ, что отражает повышенную чувствительность простагландиновых рецепторов по сравнению с контрольной группой (3,3 мкМ). У пациентов 2-й группы с очаговым рефлюкс-гастритом установили сниженную чувствительность рецепторов ПГЕ₂, при этом ЕС₅₀ составила 9,5 мкМ, что в 2,87 раза превышает таковую в контроле.

Простагландины, синтезируемые с помощью циклооксигеназы-2, повышают чувствительность ноцицепторов, что снижает болевой порог, способствует развитию воспалительной реакции за счет стимуляции секреции интерлейкина-1бета и фактора некроза опухоли-альфа. Модуляторами ноцицептивной афферентации в слизистой оболочке желудка являются гистамин и ВИП. В ходе анализа динамики изменений двигательной активности пилорического сфинктера после фармакологической блокады гистаминовых и ВИП-рецепторов в 1-й группе установили слабо выраженные реакции моторики пилорического сфинктера на ингибирование гуморальных факторов (табл. 2), что может быть обусловлено доминирующим стимулирующим эффектом вагуса.

Таблица 2 – Сравнительная характеристика изменения линейных размеров пилорического сфинктера (Δd) у обследованных пациентов, $Me \pm m$ (ДИ)

Группы обследованных пациентов	Δd до применения блокатора, см	Δd после применения блокатора, см
1-я группа, дезал (5 мг/сутки)	0,98±0,11	1,03±0,19*
1-я группа, Тримедат (300 мг/сутки)	0,98±0,11	0,96±0,15
2-я группа, дезал (5 мг/сутки)	0,28±0,01	0,55±0,08**
2-я группа, Тримедат (300 мг/сутки)	0,28±0,10	0,23±0,09

Примечание: * – различия достоверны $p < 0,01$; ** - различия достоверны $p < 0,05$ по сравнению с показателем до фармакологической блокады.

Иная картина наблюдалась во 2-й группе, где достоверно возрос диаметр сфинктера на фоне блокировки гистамина, что свидетельствует о значимом влиянии гистамина на моторику гладких миоцитов пилорического сфинктера посредством повышения внутриклеточного уровня цАМФ.

Возможным механизмом разнонаправленных физиологических свойств гладких миоцитов сфинктеров (тонических) и стенки желудка (фазных) может быть вовлечение различных внутриклеточных эффекторных систем – не только цАМФ-, цГМФ-зависимых ферментов, но также Ca^{2+} -зависимых протеинкиназ (М.Т.Сгуз и соавт., 2019). В этой связи выявленная нами повышенная чувствительность рецепторов ПГЕ₂ может сопровождаться изменением проницаемости плазмолеммы клеток для ионов Ca^{2+} и Na^+ , активацией ацетилхолиновых рецепторов в нервно-мышечном соединении, увеличением или уменьшением внутриклеточного уровня цАМФ в гладких миоцитах и/или ИКК (Mahavadi S., 2018), что определяется содержанием Ca^{2+} в крови.

Анализ содержания $i\text{Ca}^{2+}$ в крови 98,33% обследованных пациентов 1-й группы показал снижение аналогичного показателя по сравнению с контрольной группой на $20,78 \pm 2,50\%$ ($p < 0,05$). В этой связи следовало ожидать нарушение физиологических эффектов парасимпатического отдела вегетативной нервной системы на сокращение гладкомышечных клеток, поскольку начальная фаза двухфазного ответа МЗ-мускаринового рецептора является Ca^{2+} -зависимым процессом, происходит через начальную полимеризацию актина, и регулируется Ca^{2+} /кальмодулин-зависимым ферментом, что в итоге приводит к фосфорилированию легкой цепи миозина (М.Т.Сгуз и соавт., 2019), вызывая первоначальное мышечное сокращение.

Анализ корреляционных связей между изученными показателями. В результате выявили прямую корреляционную связь между повышенной рН желудочного содержимого и чувствительностью рецепторов тромбоцитов к низким дозам ПГЕ₂ (1 мкМ) ($r=0,598$ против $r=0,371$ в контроле) при отрицательной связи между кислотностью и уровнем $i\text{Ca}^{2+}$ в крови ($r=-0,726$ против $r=0,456$ в контроле). Смещение рН в щелочную сторону может быть обусловлено как присутствием у пациентов эндоскопических признаков дуоденогастрального рефлюкса, так и ингибирующим влиянием ПГЕ₂ на секрецию желудочного сока и повышает выработку слизи, что является цитопротективным эффектом. Отсутствие взаимосвязи между чувствительностью серотониновых рецепторов и рН желудка может свидетельствовать о нарушении модулирующей роли данного отдела нервной системы в прямой и опосредованной G-клетками регуляции секреции компонентов соляной кислоты (Т.Л.Повлей, 2012). Обратная взаимосвязь уровня $i\text{Ca}^{2+}$ с рН желудочного сока может отражать нарушение реализации парасимпатических влияний в контроле секреции компонентов соляной кислоты.

Повышение значений рН в антральном отделе желудка обследованных пациентов при повышенной чувствительности простагландиновых рецепторов может отражать отсутствие активирующего эффекта ПГЕ₂ на ИКК, а также нарушение функционирования "антродуоденального тормозного механизма",

регулирующего высвобождение гастрина и возобновление секреции компонентов соляной кислоты в желудке.

Учитывая многостороннюю роль ионов iCa^{2+} в процессах секреции нейромедиаторов, сокращения, реализации внутриклеточных эффекторных реакций в нервных, мышечных и соединительнотканых клетках, нами изучены корреляционные связи между изученными показателями. В результате у пациентов 2-й группы выявили прямую корреляционную связь между сниженной рН желудочного содержимого и чувствительностью рецепторов тромбоцитов к высоким дозам серотонина адипината (10 мкМ) ($r=0,673$), а также уровнем ионизированного кальция в крови ($r=0,752$), при отрицательной связи между кислотностью и чувствительностью рецепторов простагландина E_2 ($r=-0,619$). Взаимосвязь чувствительности серотониновых рецепторов и рН желудка подтверждает роль данного отдела нервной системы в регуляции секреции компонентов соляной кислоты, как прямую, так и опосредованную G-клетками.

Существование корреляционной связи между чувствительностью рецепторов серотонина и уровнем iCa^{2+} можно трактовать с позиций содружественных физиологических эффектов парасимпатического и серотонинергического отделов вегетативной нервной системы на сокращение гладкомышечных клеток, хотя молекулярные механизмы данных эффектов различны. 5-HT₄-рецепторы являются метаботропными Gs-протеин-ассоциированными рецепторами, стимулирующими аденилатциклазу, что приводит к увеличению уровня цАМФ. цАМФ опосредует процессы деполяризации и, в частности, определяет амплитуду и частоту медленных волн клеток Кахаля (S.L.Rego, 2016).

Выявленная прямая корреляционная связь между чувствительностью рецепторов ПГЕ₂ и рН желудочного сока в обеих группах обследованных пациентов, согласуется с имеющимися в литературе данными о существовании взаимосвязи между степенью снижения содержания простагландинов и тяжестью поражения слизистой оболочки гастродуоденальной области (Г.Г.Варванина, 2009). Очевидно, угнетение компенсаторных механизмов, направленных на сохранение структурно-функциональной целостности слизистой оболочки желудка в условиях низких значений рН и высокой обсеменности *H.pylori*, является патогенетическим фактором нарушения моторной активности пилорического сфинктера.

ВЫВОДЫ

В диссертационной работе на основании результатов клинико-инструментальных, биохимических и цитологических методов исследования автором решена актуальная научная задача патологической физиологии: установлены патогенетические механизмы дисмоторики пилорического сфинктера у пациентов с очаговым и диффузным поражением слизистой оболочки желудка, что имеет важное значение как для теоретической, так и для практической медицины.

1. Развитие дуоденогастрального рефлюкса у обследованных пациентов сопряжено с дисбалансом вегетативного тонуса и вегетативной реактивности, что в 1-й группе проявлялось парасимпатикотонией в сочетании с парасимпатическим типом реактивности (индекс Кердо составил $-37,8 \pm 5,1$, 95% ДИ $-32,4 -44,2$; условнорефлекторное снижение секреции белка было на $67,22 \pm 3,08\%$ по сравнению с базальным, $p < 0,001$) и развитием диффузного рефлюкс-гастрита. У пациентов 2-й группы дисбаланс ВНС выражался симпатикотонией с ареактивностью парасимпатического звена (индекс Кердо $22,6 \pm 3,5$, 95% ДИ $18,5-29,1$; статичность содержания белка в слюне после рефлекторной стимуляции) и очаговыми изменениями слизистой оболочки желудка.
2. Выявленные при диффузном рефлюкс-гастрите защелачивание фундального и антрального отделов желудка (рН соответственно составили $2,8 \pm 0,10$ и $3,2 \pm 0,15$ ед.) превышение значений градиента ощелачивания контрольных цифр (соответственно $37,6 \pm 2,4\%$ против $13,4 \pm 1,2\%$) и меньшая степень заселения *H.pylori* у пациентов 1-й группы имели самую сильную прямую корреляционную связь с показателем моторики пилорического сфинктера (Δd) $r = 0,875$, повышенную чувствительность ПГЕ₂-рецепторов (ЕС₅₀ $1,15$ мкМ против $3,3$ мкМ в контроле) на фоне нормальной чувствительности серотониновых рецепторов.
3. У пациентов с очаговым рефлюкс-гастритом регистрировали закисление содержимого желудка (рН соответственно равнялась $2,0 \pm 0,13$ и $2,5 \pm 0,12$ ед., $p < 0,05$), значения градиента ощелачивания были близки к таковым в контрольной группе ($17,9 \pm 1,1\%$), большую степень инфицирования *H.pylori*, низкая по сравнению с контролем фундальная и антральная кислотность содержимого желудка прямо коррелировала с изменением двигательной активности пилорического сфинктера.
4. Ведущими патогенетическими механизмами дуоденального рефлюкса и "антродуоденального тормозного механизма" у пациентов с диффузным рефлюкс-гастритом являются гуморальное звено (простагландиновое, вероятно, и гастриновое), повышающее секреторную активность желез желудка и изменяющее миогенный контроль сокращения, дисбаланс мощности ноцицептивной афферентации (гистамин, VIP) и нервно-рефлекторного вагусного эфферентного звена.
5. У пациентов с очаговым рефлюкс-гастритом формирование дуоденогастрального рефлюкса происходит на фоне нарушения взаимодействия интерстициальных клеток Кахаля и гладких миоцитов пилорического сфинктера, причиной чего могут быть выявленные нарушения баланса между внеклеточной и внутриклеточной концентрацией iCa^{2+} , компенсаторно повышенная в ответ на низкую реактивность парасимпатического звена чувствительность рецепторов серотонина, гистамина и вазоинтестинального пептида, обусловленная высокой обсемененностью *H.pylori* и низкой рН, дисбаланс надсегментарного вегетативного контроля в виде симпатикотонии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Определение степени изменения содержания белка в слюне после условнорефлекторного теста целесообразно использовать в качестве критерия реактивности парасимпатического звена вегетативной регуляции у пациентов с нарушениями моторики органов желудочно-кишечного тракта.
2. Исследование чувствительности клеток к гуморальным регуляторам двигательной активности миоцитов пилорического сфинктера, а также сопоставление полученных показателей с уровнем рН в различных зонах желудка и степенью обсемененности *H.pylori* позволит оценить роль воспалительного процесса в слизистой оболочке органа в модуляции афферентного звена нервного контроля и степень нарушения гуморального контроля моторики, а также может быть использовано для разработки схем коррекции медикаментозного лечения.
3. Изменения миогенного звена регуляции функции пилорического сфинктера, обусловленные нарушением содержания ионов кальция, выявленные у пациентов с диффузным и очаговым рефлюкс-гастритом, следует учитывать при выборе лекарственной терапии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО МАТЕРИАЛАМ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК:

1. Дубовик Д.С. Особенности гуморального контроля моторной активности пилорического сфинктера у пациентов с дуоденогастральным рефлюксом / Д.С.Дубовик, Н.Н. Бондаренко // Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии.– 2019.– № 3(153).– С.145-151.
2. Дубовик Д.С. Значение протекторных мукозальных механизмов в патогенезе дуоденогастрального рефлюкса у пациентов с рефлюкс-гастритом / Д.С.Дубовик, Н.Н.Бондаренко // Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии.– 2020.– № 5 (158).– С. 60-67.
3. Бондаренко Н.Н. Патогенетические факторы дисфункции антрального сфинктера у пациентов с диффузным рефлюкс-гастритом / Н.Н.Бондаренко, Д.С.Дубовик // Университетская клиника. – 2020. – № 4 (3). – С. 43-48.
4. Бондаренко Н.Н. Прогностическая значимость молекулярных регуляторов состояния антрального сфинктера у пациентов с рефлюкс-гастритом / Н.Н.Бондаренко, Д.С.Дубовик // Архив клинической и экспериментальной медицины.– 2020.– Т. 29, № 4.– С. 350-353.
5. Дубовик Д.С. Сравнительная оценка вегетативного тонуса у пациентов с очаговым и диффузным рефлюкс-гастритом / Д.С.Дубовик // Университетская клиника.– 2021.– Т.28. № 1.– С. 52-58.

Материалы конференций, конгрессов, форумов:

1. Дубовик Д.С. Патогенетическая роль вегетативного статуса пациентов в формировании дисмоторики пилорического сфинктера / Е.Д.Якубенко,

- Н.Н.Бондаренко, Д.С.Дубовик // Мат. XI Международной научно-практической интернет конференции «Состояние здоровья: медицинские, социальные и психолого - педагогические аспекты» (Донецк, 2020).– С. 111-112.
2. Игнатенко Г.А. Состояние патогенетических механизмов контроля гастринпродуцирующих клеток у пациентов с дуоденогастральным рефлюксом / Г.А. Игнатенко, Д.С. Дубовик // Мат. Международного медицинского форума Донбасса «Наука побеждать...Болезнь». – 2020, Донецк. - С.190.
 3. Дубовик Д. С. Роль измененной вегетативной реактивности в развитии дуоденогастрального рефлюкса у пациентов с очаговым и диффузным рефлюкс-гастритом/ Е.Д.Якубенко, Н.Н.Бондаренко, Д.С.Дубовик // Материалы I республиканской научно-практической конференции с международным участием «Современные аспекты диагностики, профилактики и лечения COVID-19-инфекции, особенности медицинского образования в период пандемии». Донецк, 2021.– С.
 4. Дубовик Д.С. Изменения вегетативного статуса у пациентов с дуоденогастральным рефлюксом при covid-инфекции / Д. С. Дубовик, Н.Н. Бондаренко // Материалы II республиканской научно-практической конференции с международным участием «Современные аспекты диагностики, профилактики и лечения COVID-19-инфекции, особенности медицинского образования в период пандемии». Донецк, 2021.– С.
 5. Дубовик Д.С. Состояние локальных модуляторов моторики пилорического сфинктера у пациентов с дуоденогастральным рефлюксом / Д.С. Дубовик // Материалы VII Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием «VolgaMedScience». Нижний Новгород, 2021.– С.

АННОТАЦИЯ

Дубовик Дмитрий Сергеевич. Патогенетические механизмы нарушения функции пилорического сфинктера у пациентов с дуоденогастральным рефлюксом. – Рукопись.

Диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология. – Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики, Донецк, 2021.

В диссертационной работе раскрыты патогенетические механизмы дуоденогастрального рефлюкса, включающие нарушения баланса парасимпатического и симпатического звеньев вегетативной нервной системы и сенситивности клеток организма к гуморальным модуляторам антродуоденальной координации на фоне различной обсеменности *H. pylori*, изменений pH желудочного содержимого и внеклеточного уровня iCa^{2+} . У пациентов с ДГР выявлены различные варианты поражения слизистой оболочки желудка, проявляющиеся диффузным и очаговым рефлюкс-

гастритом, что зависит от специфики взаимоотношения нервно-рефлекторных, гуморальных и миогенных механизмов дисмоторики пилорического сфинктера. Определены изменения функциональных взаимосвязей при развитии диффузного рефлюкс-гастрита, проявляющиеся повышенной реактивностью вагуса, снижением чувствительности клеток к серотонину и вазоинтестинальному пептиду на фоне гиперсенситивности к ПГЕ₂, высоких значений рН желудочного сока и нормального уровня iCa^{2+} . Установлены отличия патогенетических механизмов нарушения моторики пилорического сфинктера при очаговом рефлюкс-гастрите - низкая реактивность парасимпатического звена вегетативной иннервации на фоне симпатикотонии, повышение чувствительности клеток к серотонину и вазоинтестинальному пептиду на фоне гипосенситивности к ПГЕ₂, низкие значения рН желудочного сока и повышенный плазменный уровень iCa^{2+} . Сформулирована гипотеза, что угнетение компенсаторных механизмов, направленных на сохранение структурно-функциональной целостности слизистой оболочки желудка в условиях низких значений рН и высокой обсеменности *H. pylori*, является патогенетическим фактором нарушения моторной активности пилорического сфинктера.

Ключевые слова: дуоденогастральный рефлюкс, патогенетические механизмы, нейро-гуморальная регуляция, рефлюкс-гастрит.

SUMMARY

Dubovik Dmitry Sergeevich. Pathogenetic mechanisms of pyloric sphincter function impairment in patients with duodenogastric reflux. – Manuscript.

Dissertation for the Candidate of Medical Sciences degree in the speciality 14.03.03 – pathological physiology. – State Educational Organisation of Higher Professional Education “M. Gorky Donetsk National Medical University” of the Public Health Ministry of Donetsk People's Republic, Donetsk, 2021.

The dissertation work reveals the pathogenetic mechanisms of duodenogastric reflux including imbalance between the parasympathetic and sympathetic links of the autonomous nervous system and disorders of cellular sensitivity to humoral modulators of antroduodenal coordination against the background of various *H. pylori* contamination degrees as well as pH changes of gastric contents and fluctuations of ionised calcium extracellular level. In duodenogastric reflux patients, different variants of the gastric mucosal lesions manifesting by diffuse and focal reflux gastritis were revealed. That depends on the interaction specifics between the neuro-reflectory, humoral and myogenic mechanisms of pyloric sphincter dysmotility.

Functional relationship disorders in the diffuse reflux gastritis development manifesting by increased vagal reactivity, decreased cellular sensitivity to serotonin and vasointestinal peptide were determined against the background of hypersensitivity to E2 prostaglandin with high gastric juice pH, and normal ionised calcium level. Differences in the pathogenetic mechanisms of pyloric sphincter motility disorders in focal reflux gastritis were established as following: low

parasympathetic reactivity of the vegetative innervation accompanied by sympathicotonia, increased cellular sensitivity to serotonin and vasointestinal peptide against the background of hyposensitivity to E2 prostaglandin, low gastric juice pH, and increased plasma ionised calcium level.

The hypothesis is formulated that the inhibition of compensatory mechanisms aimed at preserving the structural and functional integrity of the gastric mucosa in conditions of low pH and high H. pylori contamination level is a pathogenetic factor of the pyloric sphincter impaired motor activity.

Key words: duodenogastric reflux, pathogenetic mechanisms, neuro-humoral regulation, reflux gastritis.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВИП	- вазоинтестинальный пептид
ВНС	- вегетативная нервная система
ГО	- градиент ощелачивания
ДГР	- дуоденальный рефлюкс
ДИ	- доверительный интервал
ИК	- индекс Кердо
ИКК	- интерстициальные клетки Кахаля
ПГЕ₂	- простагландин E ₂
цАМФ	- циклический аденозинмонофосфат
цГМФ	- циклический гуанозинмонофосфат
ФЭГДС	- фиброэзофагогастродуоденоскопия
Ca²⁺	- ионы кальция
5HT₄	- рецептор серотонина