УДК 616.33-072.7

Современные методы исследования функций желудка и их диагностические возможности

Я.С. Циммерман
(*Пермская медицинская академия им. Е.А.Вагнера*)

Up-to-date methods of stomach functions investigation and their diagnostic potentials

Ya.S. Tsimmerman

Цель обзора. Показать особенности применения современных методов оценки различных функций желудка в клинической практике.

Основные положения. В обзоре обсуждаются достоинства и недостатки аспирационно-зондового метода исследования секреторной функции желудка при непрерывном (полном) извлечении желудочного сока и преимущества различных методов интрагастральной pH-метрии. Анализируются достоинства современных многоканальных pH-метров, возможности получения дополнительной информации с помощью разработанных автором методов анализа интрагастральных pH-грамм с использованием различных фармакосекреторных проб. Сопоставляются методы изучения протеолитической активности желудочного сока. Рассматриваются диагностическая информативность методов электрогастрографии и разработанные автором методы математического анализа электрогастрограмм, а также возможности радионуклидных методов. Показаны достоинства трансиллюминационного функционального гемомотородинамического мониторинга желудка и интрагастральной импедансометрии при изучении функций желудка.

Заключение. Современные методы исследования, применяющиеся в клинической практике, позволяют получить достаточно полную информацию о состоянии функций желудка.

Ключевые слова: желудок, методы изучения его функций – секреторной, моторной эвакуаторной.

The aim of review. To demonstrate features of application of up-to-date methods of evaluation of various functions of the stomach in clinical practice.

Original positions. In the review qualities and faults of tube aspiration method of stomach secretory function investigation at continuous (complete) extraction of gastric juice are discussed as well as advantages of various methods of intragastric pH-metry. Advantages of modern multichannel pH-meters, potential of acquiring of the supplemental information by original methods of intragastric pH-grams analysis with application of various pharmacological and stimulaion tests are analyzed. Methods of studying of gastric juice proteolytic activity are compared. Diagnostic descriptive value of methods of electrogastrography and methods of mathematical analysis of electrogastrograms developed by the author, and potential of radionuclide methods are reviewed. Advantages of transillumination functional hemomotordynamic monitoring of the stomach and intragastric impedance measurement at studying functions of the stomach are shown.

Conclusion. The up-to-date methods of investigation used in clinical practice, allow to receive complete information on functional state of the stomach.

Key words. the stomach, methods of studying of stomach functions – secretory, motor and evacuatory.

Циммерман Яков Саулович – доктор медицинских наук, заслуженный деятель науки РФ. Контактная информация для переписки: 614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26, Пермская медицинская академия им. Е.А. Вагнера

Диагностическое значение исследования основных функций желудка (секреторной, моторной, эвакуаторной и др.) при различных заболеваниях верхних отделов пищеварительного тракта трудно переоценить.

Показаниями для изучения указанных функций являются все так называемые кислотозависимые заболевания – *гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь* (ГЭРБ), *язвенная болезнь желудка* и *двенадцатиперстной кишки* – ЯБЖ и ЯБДПК, болезнь Золлингера–Эллисона), а также неатрофические и атрофические формы *хронического гастрита* (ХГ), *рак желудка* (РЖ), оперированный желудок (после органосохраняющих операций и субтотальной резекции желудка), *дуоденогастральный рефлюкс* (ДГР) и т. п.

Между тем интерес к данной проблеме у клиницистов неуклонно снижается, что ничем не оправдано. О недооценке роли функциональных нарушений желудка в патогенезе различных заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта свидетельствует, в частности, такой факт. В современной классификации ХГ, известной как «Сиднейская система», полностью отсутствует раздел (рубрика) функциональной характеристики желудка [1]. Мы в свое время были вынуждены дополнить эту классификацию функциональным разделом, обозначив его (в духе «Сиднейской системы») грамматическим термином «*флексия*» (окончание) [2], в котором предлагается различать: ХГ с сохраненной (в том числе повышенной) секрецией и ХГ с секреторной недостаточностью (умеренной, выраженной, тотальной).

Краткий анатомо-физиологический очерк. *В желудке различают*: 1) пилороантральный отдел, включающий антрум и пилорический канал, который заканчивается пилорическим жомом (сфинктером); 2) фундальный отдел, в состав которого входят тело и дно (свод) желудка, и 3) кардиальный отдел, прилежащий к пищеводу. Выделяют обычно еще две интермедиарные (переходные) зоны на границе фундального отдела с пилороантральным и кардиальным отделами.

Желудок имеет три оболочки: слизистую с подслизистым слоем (основой), мышечную и серозную. *Слизистая оболочка желудка* (СОЖ) образована однослойным цилиндрическим эпителием, собственным слоем и мышечной пластинкой (*muscularis mucosae*), образующей складки (рельеф СОЖ), желудочные поля и желудочные ямки (до 3 млн), где локализованы выводные протоки желудочных желез. В собственном слое СОЖ находятся трубчатые желудочные железы, состоящие из обкладочных (париетальных) клеток, вырабатывающих хлористоводородную кислоту; главных (пепсиновых) клеток, продуцирующих неактивную форму протеолитического фермента – пепсиноген, и добавочных (слизистых) клеток, где образуется желудочная слизь. Кроме того, слизь синтезируется слизистыми клетками, расположенными в слое поверхностного (покровного) эпителия желудка.

Полноценный желудочный сок, содержащий хлористоводородную кислоту и пепсиноген, продуцируют только фундальные желудочные железы. В пилороантральном отделе образуется слизь, но очень мало пепсиновых клеток (гландулоцитов) и отсутствуют обкладочные клетки, вырабатывающие соляную кислоту; в кардиальном отделе тоже имеются слизистые клетки, но очень мало главных и обкладочных.

Поверхность СОЖ покрыта непрерывным тонким слоем слизистого геля, состоящего из гликопротеинов, а под ним располагается слой бикарбонатов, прилежащих к поверхностному эпителию СОЖ. Вместе они образуют *слизисто-бикарбонатный барьер* (СББ) желудка, защищающий эпителиоциты от агрессии кислотно-пептического фактора (рис. 1).

Мышечная оболочка желудка состоит из 3 слоев гладких мышц: наружного – продоль-

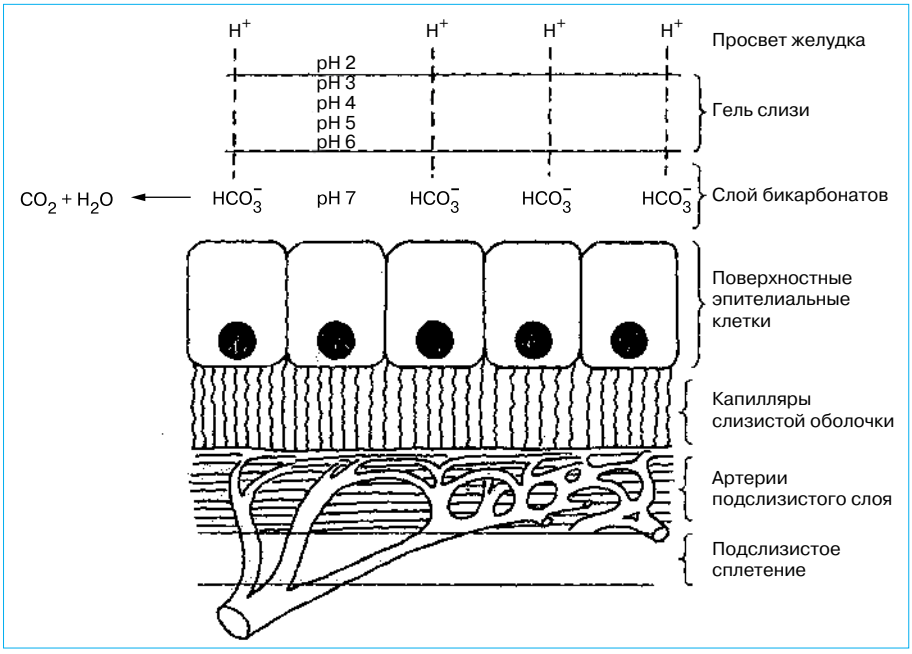

Рис. 1. Схематическое изображение слоя слизи, бикарбонатов, клеток поверхностного эпителия и кровоснабжения слизистой оболочки желудка (Richardson C.T., 1985)

ного, среднего – циркулярного и внутреннего – косого.

Кровоснабжение желудка осуществляется внутриорганными сосудистыми сетями (сплетениями), образованными желудочными и желудочно-сальниковыми артериями. Желудочные вены сопутствуют артериям, а капилляры лимфатических сосудов располагаются непосредственно под покровным эпителием [3–5].

Иннервация желудка обеспечивается тремя интрамуральными нервными сплетениями (ганглиями): подслизистым (мейсснеровым), содержащим большое количество рецепторов афферентных нервных волокон; межмышечным (ауэрбаховым) и субсерозным. Все 3 нервных сплетения связаны длинными пучками нервных волокон как между собой, так и с экстрамуральными нервами, принадлежащими главным образом к парасимпатическому отделу *вегетативной нервной системы* (ВНС). Симпатическая иннервация желудка обеспечивается нервными волокнами, идущими в составе вагосимпатических стволов блуждающего нерва и брыжеечных волокон чревных нервов. Внеорганная нервная регуляция функций желудка обеспечивается парасимпатическим и симпатическим отделами ВНС, а также нейронами *центральной нервной системы* (ЦНС), которые образуют рефлекторные дуги на различных уровнях – от желудка до корково-подкорковых образований. Все ткани желудка обладают большим количеством хемо-, баро- и механорецепторов [3, 6–8].

Кроме того, в ДПК (в основном в межмышечном нервном сплетении) локализуются клетки *пептидергической нервной системы* (ПНС), оказывающей свое регулирующее (преимущественно ингибирующее) действие на функции желудка с помощью нейропептидов [9].

Гормональное звено регуляции функций желудка представлено гастриновыми клетками, расположенными главным образом в наружных слоях антрума желудка. На базолатеральной мембране париетальной клетки локализованы раздельные рецепторы для гастрина (G), гистамина (H_2) и ацетилхолина (M_3), а также простагландинов (PgE_2).

Гастрин стимулирует кислую желудочную секрецию, воздействуя как непосредственно на G-рецепторы обкладочных клеток, так и при участии гистамина, образующегося в *энтерохромаффинных* (ECL)*-клетках* СОЖ, который выполняет роль посредника (мессенджера). Образуясь в антруме желудка, гастрин поступает в кровь, воздействуя на ECL-клетки, вырабатывающие гистамин, который оказывает местное стимулирующее влияние на париетальные клетки с помощью паракринного механизма. Выработка гастрина увеличивается также под воздействием ацетилхолина, при растяжении желудка, под влиянием гастрин-релизинг-пептида и ионов кальция (Ca^{2+}). Ингибирующий эффект на гастриновые клетки оказывают: низкий уровень pH (<2,0) в антруме желудка и некоторые интестинальные гормоны, прежде всего соматостатин, вырабатываемый Д-клетками. В норме соотношение гастриновых и соматостатиновых гормональных клеток в СОЖ равно 8:1.

Стимулирующий G-клетки эффект *ацетилхолина* связан с активацией фермента H^+/K^+ АТФазы в мембране обкладочных клеток, а также с повышением концентрации Ca^{2+}-ионов и увеличением в цитозоле клеток содержания *циклического гуанозин-монофосфата* (цГМФ). При этом ионы кальция и цГМФ обусловливают фосфорилирование белков-мишеней благодаря действию *протеинкиназ* (ПК).

Гистамин, помимо выполнения медиаторной роли для гастрина, стимулирует кислую желудочную секрецию путем воздействия на специфические гистаминовые (H_2) рецепторы на мембране париетальной клетки. В механизме стимулирующего влияния гистамина на кислую секрецию желудка участвует система «*аденилатциклаза – циклический аденозинмонофосфат*» (АЦ – цАМФ). При этом циклические нуклеотиды (цГМФ и цАМФ) выполняют роль внутриклеточных посредников (вторых мессенджеров) действия гастрина, гистамина и ацетилхолина (рис. 2).

Ингибиторами кислой желудочной секреции выступают некоторые интестинальные гормоны, образующиеся в ДПК при поступлении в нее кислого пищевого химуса: секретин, *холецистокинин–панкреозимин* (ХЦК–ПЗ), вазоактивный интестинальный пептид, желудочный ингибирующий пептид [10]. Ингибирующий эффект некоторых интестинальных гормонов на желудочную секрецию получил наименование «*дуоденального тормозного механизма*».

Желудочный сок, являющийся продуктом деятельности желудочных желез, вырабатывается в количестве 2,0–2,5 л/сут. *Основным неорганическим компонентом желудочного сока является хлористоводородная кислота*. Уровень кислотности определяется концентрацией водородных ионов (H^+) – величиной pH.

По теории двухкомпонентного состава желудочного сока Павлова–Бабкина–Hollander, обкладочные клетки желудочных желез вырабатывают хлористоводородную кислоту постоянной концентрации (160 ммоль/л); одновременно в желудке образуется и щелочной (непариетальный) секрет, тоже имеющий постоянную концентрацию (45 ммоль/л натрия бикарбоната). Уровень кислотности в полости желудка в каждый избранный момент определяется соотношением кислого и щелочного компонентов желудочного сока [11].

Основной органический компонент желудочного сока – пепсиноген вырабатывается главными

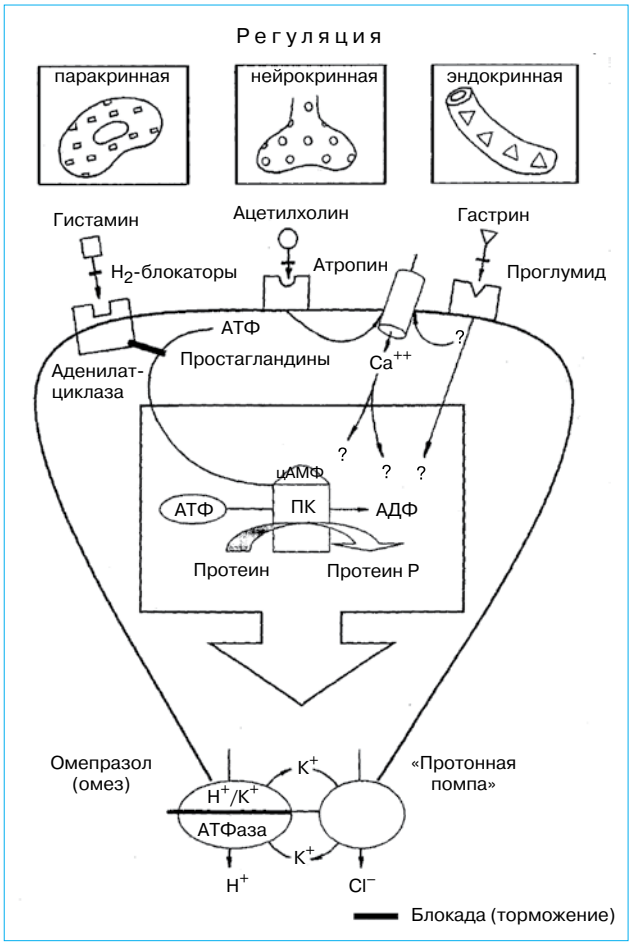

Рис. 2. Концептуальная модель париетальной клетки. Рецепторы для гистамина, ацетилхолина и гастрина локализуются на основании клетки – напротив апикально расположенной «протонной помпы»

клетками желудочных желез и является предшественником пепсина. Трансформация пепсиногена в пепсин происходит в кислой среде желудка.

Желудочный сок обладает бактерицидными свойствами благодаря присутствию соляной кислоты, пепсина и непротеолитического фермента лизоцима, который, как полагают, вырабатывается покровным эпителием СОЖ. Однако только у 10% здоровых людей среда в желудке остается стерильной. У остальных можно обнаружить различные виды бактерий (12–15), приспособившихся к существованию в кислой среде ($<10^3$–10^4 КОЕ/г). Это *Helicobacter pylori*, стафилококки, стрептококки, микрококки, лактобациллы, энтеробактерии, грибы рода *Candida* и др. [12].

Гликопротеины слизи, являющиеся частью СББ желудка, постоянно разрушаются активным желудочным соком, но у здоровых людей между скоростью их разрушения и обновления существует динамическое равновесие. Защитная функция покровного эпителия осуществляется за счет его непрерывной физиологической регенерации, а также наличия на его клеточной мембране липопротеидов – своеобразной мозаики из белков и фосфолипидов [13].

Таким образом, *стимуляция желудочной секреции обеспечивается секретогенами*, в качестве которых выступают гастрин, гистамин и ацетилхолин. Через внутриклеточные канальцы париетальных клеток желудочный сок поступает в межклеточное пространство, а затем в полость желудка, где под влиянием хлористоводородной кислоты пепсиноген превращается в активный пепсин. Этот процесс обеспечивается транспортной системой, состоящей из «протонного насоса» (фермента H^+/K^+ АТФазы из семейства АТФаз Р-типа), который обусловливает АТФ-зависимый обмен внутриклеточных H^+-ионов на внеклеточные ионы K^+ (против электрохимического градиента). В последующем K^+-ионы перемещаются циклически из париетальной клетки наружу и обратно через ее базолатеральную мембрану при участии анионного обменника. Ион HCO_3^-, который образуется в париетальной клетке при участии фермента карбоангидразы, обеспечивает синтез H_2CO_3 из углекислого газа и воды. При диссоциации H_2CO_3 образуются H^+-ионы, которые выделяются «протонным насосом» в люминальное пространство [8]. Все эти процессы обеспечиваются адекватным кровоснабжением желудка.

Желудочную секрецию подразделяют на базальную (межпищеварительную) и стимулированную (пищеварительную). Стимуляция желудочной секреции осуществляется нервным (рефлекторным) и гуморальным (гормональным) путями, которые взаимодействуют между собой. Нервным стимулятором секреции желудка является блуждающий нерв, окончания которого выделяют нейромедиатор ацетилхолин, непосредственно воздействующий на ацетилхолиновые (M_3) рецепторы париетальных клеток желудочных желез, расположенные на их базолатеральной мембране. Симпатические нервы, напротив, снижают объем желудочной секреции и содержание ее основных компонентов.

Моторная и эвакуаторная функции желудка регулируются как нервными, так и гуморальными механизмами. После приема пищи происходит пищевая релаксация (расслабление) желудка. Затем моторная функция усиливается начиная от кардиального отдела, где по большой кривизне расположен водитель ритма, генерирующий перистальтические волны, распространяющиеся со скоростью 1 см/с и частотой 3 импульса в минуту (каждые 20 с). Эти фазовые волны (А) имеют перистальтический характер, обеспечивая перемешивание пищевого химуса в желудке. Тонические волны (В) отличаются большей продолжительностью и имеют пропульсивный характер, обусловливая порционную эвакуацию желудочного содержимого в ДПК; более отчетливо они выражены в пилороантральном отделе желудка [14].

Блуждающий нерв увеличивает амплитуду перистальтических волн и ускоряет эвакуацию пищевого химуса в ДПК, а *симпатический* – урежает ритм и снижает силу гладкомышечных сокращений желудка.

Гастрин существенно замедляет темп эвакуации в ДПК, особенно при исходном ускорении, но фактически не влияет на моторную активность [15, 16]. *Мотилин* стимулирует моторную функцию, а *нейротензин* тормозит ее. Аналогичное действие на моторику оказывают *секретин* и *ХЦК–ПЗ*. *Грелин* – гормон, который синтезируется главным образом в СОЖ, стимулирует моторику желудка и его эвакуаторную функцию, действуя через гипоталамические нейроны [3].

Важная роль в регуляции моторно-эвакуаторной функции желудка принадлежит ионам кальция (Ca^{2+}). На клеточном уровне они ответственны за генерацию медленных перистальтических волн и сокращение гладкомышечных волокон. В клетке Ca^{2+}-ионы взаимодействуют с *кальмодулином*, образуя активный комплекс, участвующий в фосфорилировании сократительных белков. В гладких мышцах объединены цАМФ, цГМФ и Ca^{2+}-зависимые ПК, участвующие в фосфорилировании белков. *Миозин* в фосфорилированной форме взаимодействует с *актином*, вызывая сокращение гладких мышц [17, 18].

Методы исследования секреторной функции желудка и их сравнительная информативность. Как известно, последние 20–25 лет в клинике пользовались в основном двумя методами исследования желудочной секреции – аспирационно-зондовым с извлечением желудочного сока и внутрижелудочной pH-метрией.

I. При *аспирационно-зондовом методе* желудочный сок извлекают через тонкий зонд (длина 1,5 м, диаметр просвета 3–5 мм), который вводят в желудок через рот. В извлеченном желудочном соке определяют его количественные параметры и биохимические свойства в лабораторных условиях. При этом оценивают раздельно: *натощаковое содержимое желудка*, дающее ориентировочное представление о ночной желудочной секреции, *базальную секрецию* и *стимулированную секрецию*.

В разное время в качестве стимуляторов секреторной функции желудка использовали различные «*пробные завтраки*» (пищевые и фармакологические): мясной бульон (Зимницкий), капустный отвар (Петрова и Рысс), алкоголь (Эрман), кофеин (Катч и Кальк), эуфиллин [55] и многие другие. *Их общие недостатки*: 1) нестандартность и несопоставимость результатов исследования; 2) относительная слабость стимулирующего эффекта.

В конце XX века для стимуляции желудочной секреции стали пользоваться в основном строго дозированными физиологическими стимуляторами – гистамином (субмаксимальный гистаминовый тест A. Lambling и максимальный гистаминовый тест A.W.Kay) и пентагастрином. *Пентагастрин* представляет собой пентапептид, содержащий t-бутил-оксикарбоксил-β-аланин и С-терминальный тетрапептид; вводится подкожно в дозе 6 мкг на 1 кг *массы тела* (м.т.) [19]. Согласно нашим данным [16], стимулирующие эффекты максимального гистаминового и пентагастринового тестов дают в целом совпадающие результаты. Однако гистаминовый тест Kay сопровождается серьезными побочными явлениями, требующими предварительного профилактического парентерального введения антигистаминных средств. Пентагастриновый тест лишен побочных эффектов, и потому предпочтительнее [19].

Более информативен аспирационно-зондовый метод с непрерывной (полной) вакуум-аспирацией желудочного сока и определением ряда количественных и качественных показателей желудочной секреции:

– объема (в мл) базального и стимулированного секрета желудка (в мл/ч);

– уровня кислотности (ммоль/л) и дебит-часа хлористоводородной кислоты (ммоль/ч) в базальном (*базальная кислотная продукция* – БКП) и стимулированном (*максимальная кислотная продукция* – МКП) секретах желудка;

– переваривающей (пептической) активности желудочного сока (мг/мл) и дебит-часа пепсина (мг/ч) в базальном и стимулированном секретах;

– соотношения кислого и щелочного секретов (в %) путем математического расчета [16, 20, 21].

Кроме того, зная величину дебит-часа хлористоводородной кислоты в стимулированном секрете желудка, можно вычислить *массу* функционирующих *обкладочных клеток* (МОК), исходя из данных A.J. Cox [22] и M.I. Grossman [23] о том, что 1 млрд обкладочных клеток при максимальной стимуляции (пентагастрин, гистамин) вырабатывает за 1 ч 23 ммоль соляной кислоты. Согласно нашим данным, число МОК у здоровых людей в возрасте 20–40 лет варьирует в пределах 0,95–1,26 млрд (в среднем 1,09) у мужчин и 0,69–0,91 млрд (в среднем 0,82) у женщин [16].

К *основным недостаткам аспирационно-зондового метода изучения желудочной секреции* относятся следующие.

1. Непрерывная (полная) аспирация желудочного сока нарушает механизмы физиологической саморегуляции желудочной секреции, что приводит к избыточному образованию гастрина в антруме желудка, гипергастринемии, а также к полному «выключению» «дуоденального тормозного механизма» желудочной секреции. В результате происходит избыточное образование желудочного секрета с повышенной кислотностью и дебит-часом хлористоводородной кислоты и пепсина.

2. Полученный при аспирации желудочный сок является «усредненным»: его исследуют вне желудка (в лабораторных условиях), а результа-

ты частично зависят от степени его дисперсности и наличия в нем различных примесей (слюна, желчь, кровь), изменяющих показатели титрационной кислотности.

3. Желудочный резиновый зонд имеет значительный диаметр, вводится через рот и длительное время (2,5 ч) остается в желудке, создавая значительные неудобства для больного.

В последние 10–15 лет *интрагастральная pH-метрия повсеместно «вытесняет» аспирационно-зондовый метод исследования желудочной секреции*. Так, в последнем «Руководстве по гастроэнтерологии» (2010) в разделе о методах исследования функций желудка подробно обсуждаются различные виды внутрижелудочной pH-метрии, а об аспирационно-зондовом методе даже не упоминается [24].

II. *Внутрижелудочная pH-метрия*. Современные авторы считают, что именно интрагастральная pH-метрия является наиболее объективным и информативным методом оценки кислотообразующей функции желудка в повседневной врачебной практике, позволяя получить максимум полезной информации [25–28, 31, 35–43]. Даже наиболее непримиримый критик внутрижелудочной pH-метрии В.А. Горшков в последних публикациях вынужден признать, что «*достигаемый с помощью интрагастральной pH-метрии результат значим и весом*» [44]. Постоянно совершенствуются аппаратура для внутрижелудочной pH-метрии и методы анализа ее результатов [24–31, 33, 34].

Преимущества интрагастральной pH-метрии: 1) получение немедленной и объективной информации об уровне pH в желудке; 2) определение в течение короткого времени кислотообразующей и кислотонейтрализующей зон; 3) возможность длительной (до 24 ч) непрерывной графической регистрации pH; 4) возможность использования различных фармакосекреторных проб (щелочной, пентагастриновый тесты и др.) и любых других стимуляторов и ингибиторов кислой желудочной секреции с визуальной и математической оценкой их эффекта; 5) определение (по величине «щелочного времени») количества хлористоводородной кислоты в любой избранный момент времени; 6) оценка различных дополнительных показателей, характеризующих секреторную функцию желудка, путем математического расчета темпа секреции H^+-ионов, кинетической функции кислотообразования и др. [25, 27–31, 33].

Утверждения В.А. Горшкова [44–47], будто внутрижелудочная pH-метрия регистрирует только кислотность, но не измеряет кислотообразование в желудке и неадекватно реагирует на изменение желудочного кислотообразования, являются необоснованными. Как мы показали ранее, эти утверждения обусловлены допущенными автором элементарными ошибками в расчетах, игнорированием принципов потенциометрии и электрохимического анализа [29]. Полагаем, что нет смысла возвращаться к этому вопросу.

Что касается отсутствия корреляции между показателями кислотообразования в желудке, полученными при аспирационно-зондовом методе (БКП и МКП) и при интрагастральной pH-метрии, на что указывает В.А. Горшков, ссылаясь на наши данные 15-летней давности [31], то такой корреляции и не должно быть, так как аспирационно-зондовый метод дает заведомо искаженные данные об объеме секреции и кислотообразования, причины чего мы уже обсудили.

Вместе с тем *внутрижелудочная pH-метрия не лишена недостатков*. Этим методом нельзя: 1) установить количественные показатели желудочной секреции (БКП, МКП) и 2) оценить ферментативную активность желудочного сока. Ю.Я. Лея напоминает, что при различных патологических процессах в желудке (прежде всего атрофических), в первую очередь, страдает кислотообразование, поскольку обкладочные клетки располагаются более поверхностно, чем главные: сначала развивается ахлоргидрия, а позднее – желудочная ахилия [26, 27].

В настоящее время применяют несколько видов интрагастральной pH-метрии в зависимости от цели и задач исследования: суточный мониторинг уровня pH с графической регистрацией результатов исследования; кратковременную (2–3 ч) pH-метрию с графической регистрацией; топографическую экспресс-pH-метрию в течение 15–20 мин; эндоскопическую pH-метрию желудка (в течение 5 мин), сочетанную с гастроскопией.

Уровень pH измеряют электрохимическим способом. Показатель pH – это десятичный логарифм от концентрации H^+-ионов (в ммоль/л), но взятый с обратным знаком: $pH = -\lg H^+$ (чем ниже уровень pH, тем выше кислотность).

Для регистрации pH используют оригинальные pH-микрозонды диаметром 2 мм с тремя или четырьмя измерительными сурьмяными pH-электродами. *Более надежны миниатюрные стеклянные электроды*, поскольку сурьмяные в определенных условиях (прежде всего при длительной pH-метрии) могут неточно отражать уровень pH в связи с их окислением в кислой среде желудка (разница может достигать 0,5–1,0 ед. pH), о чем мы писали еще в 1991 г. [29].

Благодаря небольшому диаметру (2 мм) электроды могут вводиться в желудок не только через рот, но и трансназально, что значительно облегчает их введение и создает меньше дискомфорта для больных (меньше обременяет их).

Трехоливные pH-зонды позволяют измерять уровень pH одновременно в разных отделах желудка – кардиальном, фундальном и антральном. Контроль за правильным расположением зондовых олив осуществляют рентгеноскопически или (хуже) при УЗИ желудка.

Наиболее современным отечественным аппаратом для длительной (часы, сутки) pH-метрии является выпускаемый серийно «Гастроскан-24» с диапазоном измерений pH от 1,0 до 9,3. Из зарубежных аналогов можно назвать шведский четырехканальный аппарат «Digitrapper MK-III» (фирма «Medtronic-Synetics AB») для суточного мониторирования pH. Создан также комбинированный аппарат «Гастроскан-ГЭМ», в котором сочетаются внутрижелудочная pH-метрия и электрогастрография. Кислотонейтрализующую функцию антрального отдела определяют по разнице между максимальной величиной pH в антруме и минимальным уровнем в теле желудка (в норме она ≥4,0) [24].

Для повышения информативности длительной (2–3 ч) интрагастральной pH-метрии с непрерывной графической регистрацией результатов и использованием «щелочного теста» [49] мы предложили и обосновали методы определения дополнительных критериев оценки секреторной функции желудка [29–31, 33, 34]. «Щелочной тест» Ноллера (введение в полость желудка через 30 мин после начала исследования 1 г натрия гидрокарбоната, растворенного в 30 мл теплой кипяченой воды) вызывает немедленное «ощелачивание» интрагастральной среды (рис. 3).

Основным показателем, регистрируемым при проведении пробы Ноллера, является величина «*щелочного времени*» (ЩВ). Это время (в мин) от момента введения в желудок раствора соды и нейтрализации его содержимого до восстановления исходного уровня pH: ЩВ = $t_4 - t_1$ (мин). По величине ЩВ можно рассчитать количество кислого секрета в желудке в момент исследования.

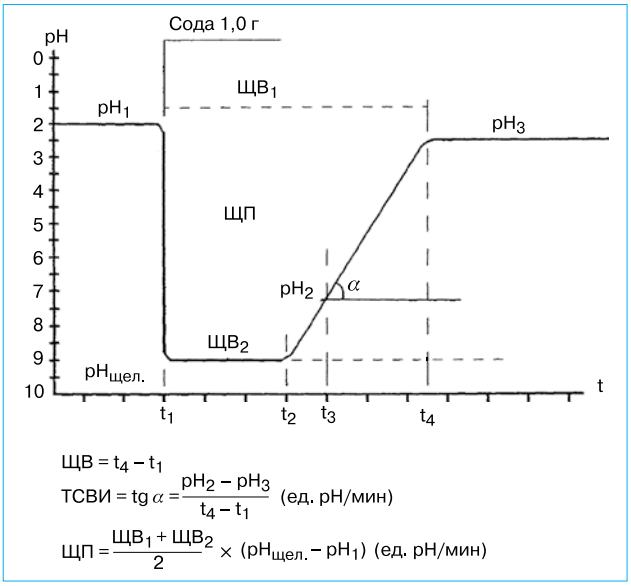

Рис. 3. Методы вычисления основных показателей графической внутрижелудочной pH-метрии при проведении «щелочного теста» Ноллера:
«щелочного времени (ЩВ), «темпа секреции водородных ионов» (ТСВИ) и «щелочной площади» (ЩП)

Нами предложены дополнительные критерии оценки секреторной функции желудка: 1) определение *темпа* (скорости) *секреции водородных* (H^+) *ионов* (ТСВИ); 2) определение *кинетической функции кислотообразования* (КФК) и 3) определение «*щелочной площади*» (ЩП).

1. ТСВИ характеризует количество активно функционирующих париетальных клеток, их реактивность и энергетические ресурсы. Определяют ТСВИ следующим образом. После проведения «щелочного теста» Ноллера восстановление исходного уровня pH в желудке происходит у разных людей с различной скоростью, зависящей от темпа (скорости) выработки хлористоводородной кислоты обкладочными клетками желудочных желез: чем выше скорость образования H^+-ионов, тем больше угол (α) на участке восстановления кислотности, и наоборот.

Для определения ТСВИ необходимо измерить тангенс угла (α) наклона линии, проведенной на участке восстановления исходного уровня pH после «щелочного теста». Расчет проводится по формуле:

ТСВИ = tg α = ($pH_2 - pH_3$) / ($t_4 - t_3$) (ед. pH/мин).

Критерий ТСВИ можно использовать с целью определения стимулирующего или ингибирующего действия на кислотообразование в желудке различных фармакологических средств при их однократном и/или курсовом применении (до и после курса лечения).

2. Критерий КФК характеризует количество и активность кислото- и щелочеобразующих клеток желудка; он основан на учете ионных равновесий желудочного секрета и отражает кинетику секреторной деятельности органа. Все теоретические обоснования и расчеты для определения КФК представлены нами в специальном исследовании [33]. Величину КФК вычисляют по формуле: КФК = 14 – 2 × pH.

3. ЩП – это интегральный показатель pH-граммы. Его величина зависит от всех основных параметров последней – исходного уровня pH (pH_1), уровня pH после проведения «щелочного теста» ($pH_{щел.}$), «щелочного времени» ($ЩВ_1$ и $ЩВ_2$) и темпа (скорости) секреции H^+-ионов (ТСВИ):

ЩП = [($ЩВ_1$ + $ЩВ_2$) / 2] × ($pH_{щел.} - pH_1$) (ед. pH/мин).

Среднестатистические показатели интрагастральной pH-метрии в теле желудка с использованием «щелочного теста» Ноллера были рассчитаны нами при обследовании группы здоровых лиц в возрасте 20–30 лет.

1. *Уровень pH*: в базальном секрете 5,06±0,81, в стимулированном (пентагастрин в дозе 6 мкг/кг м.т.) – 1,35±0,38.

2. «*Щелочное время*» (тест Ноллера: 1 г натрия гидрокарбоната в 30 мл кипяченой воды): в базальном секрете 22,2±3,0 мин, в стимулированном – 10,6±1,42 мин.

3. *ТСВИ*: в базальном секрете 0,64±0,05 ед. pH/мин, в стимулированном – 1,03±0,09 ед. pH/мин.

4. *КФК*: в базальном секрете 5,06±0,81, в стимулированном – 11,3±1,12 [58–60].

Величина pH (пентагастрин 6 мкг/кг м.т.) в пределах 0,9–1,3 расценивается как гиперацидность; 1,4–2,4 – как нормацидность; 2,5–6,0 – как гипацидность; >6,0 – как анацидность.

Топографическая экспресс-pH-метрия желудка. Исследование проводят на аппарате ИКЖ-2 с использованием оригинальных микрозондов с двумя измерительными pH-электродами, изготовленными на основе стандартной pH-электродной системы, и регистрацией pH на универсальном иономере. Продолжительность исследования – 20 мин [28, 31, 32].

Преимущества метода: 1) размер pH-зондов (2 мм) позволяет вводить их как через рот, так и трансназально; 2) возможность регистрации уровня pH с интервалом в 1 см на всем протяжении желудка – от кардии до пилороантрального отдела (в 30 точках); 3) возможность измерения размеров кислотопродуцирующей и кислотонейтрализующей зон в условиях базальной и стимулированной (пентагастрин в дозе 6 мкг/кг м.т.) секреции.

Однако сложность состояла в том, что до недавнего времени отсутствовали нормативы показателей желудочной секреции, которые регистрировались при топографической экспресс-pH-метрии. Для установления нормативов мы обследовали 30 здоровых добровольцев в возрасте 19–26 лет с последующей вариационно-статистической обработкой результатов исследования.

Кроме того, *мы предложили определять ряд новых показателей кислотообразующей функции желудка, которые позволили повысить информативность топографической экспресс-pH-метрии*:

– величину *интермедиарной зоны* (ИЗ) желудка (в см), которая определяется в месте перехода от слабокислых значений pH (4–6) к резкокислым (<3);

– величину *зоны максимальной кислотности* (ЗМК) в желудке (в см), где уровень pH<3;

– преобладающую величину значений pH в 6 условно выделенных зонах по 5 см каждая, которые были названы «*секреторными полями*» (СП), с последующим построением «*pH профиля желудка*».

Приводим установленные нами *нормативы показателей топографической экспресс-pH-метрии*.

Величина ИЗ желудка (в см): в базальных условиях 9,37±1,74, после пентагастриновой стимуляции 5,60±1,10.

Размеры ЗМК (в см): в базальных условиях 21,70±1,60, после стимуляции пентагастрином 27,54±1,80.

Величина pH в различных СП начиная от входа в желудок:

СП-1 (1–5 см): базальный секрет 3,69±0,27, стимулированный 2,65±0,20;

СП-2 (6–10 см): базальный секрет 2,44±0,25, стимулированный 1,94±0,14;

СП-3 (11–15 см): базальный секрет 2,25±0,24, стимулированный 1,57±0,09;

СП-4 (16–20 см): базальный секрет 2,37±0,24, стимулированный 1,58±0,10;

СП-5 (21–25 см): базальный секрет 2,52±0,25, стимулированный 1,61±0,10;

СП-6 (26–30 см): базальный секрет 2,59±0,24, стимулированный 1,67±0,12.

Предложенные новые показатели топографической экспресс-pH-метрии после их вариационно-статистической обработки и установления нормативов позволяют получать объективную информацию о состоянии кислотообразующей функции в различных зонах желудка и существенно расширяют диагностические возможности этого метода [28, 31].

Так, при обследовании больных ЯБДПК в фазе рецидива все указанные показатели топографической экспресс-pH-метрии были заметно повышены; после пентагастриновой стимуляции зона максимальной кислотности занимала все СП желудка, а минимальные показатели pH регистрировались в СП-6 (25–30 см) – в антруме желудка, где у здоровых людей находится кислотонейтрализующая зона [28, 31].

Единственный недостаток топографической экспресс-pH-метрии – невозможность графической регистрации уровня pH, но он компенсируется очевидными достоинствами метода.

Эндоскопическая pH-метрия желудка. При эндоскопической pH-метрии используют ацидогастрометр АГМ-03. Специальный эндоскопический pH-зонд вводят в желудок через канал эндоскопа. Во время гастроскопии в течение 5 мин измеряют уровень pH в 9 различных зонах (в так называемых *стандартных точках*) под визуальным контролем. В этом состоит преимущество этого метода, хотя его результаты можно рассматривать только как ориентировочные [24].

Много лет назад мы изложили свое видение путей повышения информативности внутрижелудочной pH-метрии [29]: 1) использование в полной мере теоретических основ и достижений потенциометрии; 2) вывод кинетических зависимостей, необходимых для количественной оценки кислотообразующей функции желудка; 3) создание конструкции миниатюрного стеклянного электрода, удовлетворяющего требованиям внутрижелудочной pH-метрии (точность измерения ±

0,1 ед. pH), и замена им сурьмяного электрода; 4) разработка единых стандартных тестов для оценки результатов интрагастральной pH-метрии; 5) использование ЭВМ для сбора информации при проведении стандартных тестов (фармакосекреторных проб) и их математической обработки, включая создание алгоритма, программы машинного счета и критериев функциональной диагностики [29, 48]. Часть из этих задач уже решена.

Важное значение имеет и *упорядочение терминологии* внутрижелудочной pH-метрии:

– *концентрация хлористоводородной кислоты* (C) численно равна массе хлороводорода (m), растворенного в объеме (V) желудочного сока: $C = m/V$;

– скорость кислотообразования в желудке (S) равна массе хлороводорода (m), продуцируемого за определенное время (t): $S = m/t$;

– зависимость между концентрацией хлороводорода и скоростью его образования отражается в формуле $C = (S \times t) / V$, однако она обоснованна только тогда, когда желудок восстанавливает свое равновесие, нарушенное действием стимулятора или ингибитора желудочной секреции [29].

Заключая раздел статьи, посвященный методам изучения кислотообразующей функции желудка, можно констатировать, что к настоящему времени *различные виды внутрижелудочной pH-метрии полностью «вытеснили» из клиники аспирационно-зондовый метод исследования и повернуть вспять этот процесс невозможно*.

Изучение ферментативной функции желудка тоже имеет определенное диагностическое значение, поскольку проявляющаяся в определенных условиях «агрессивность» желудочного сока обусловлена не только концентрацией H^+-ионов, но и его пептической активностью. Не случайно гастродуоденальную язву нередко именуют «пептической».

Метод С.Г. Метта. Начало изучению протеолитической активности желудочного сока было положено еще в лаборатории И.П. Павлова, где в 1889 г. С.Г. Метт разработал оригинальный метод определения пепсина в желудочном соке. Он заполнял стеклянную трубочку диаметром 1–2 мм жидким яичным белком, который свертывался при температуре 95 °C. Затем трубочку разрезали на части и помещали в желудочный сок. После 10-часового пребывания в термостате при температуре 37–38 °C трубочки с яичным белком извлекали, а переваривающую активность желудочного сока определяли при помощи миллиметровой линейки под микроскопом по величине столбика переваренного белка (в мм), выражая ее в единицах Шютца–Борисова. Несмотря на низкую чувствительность этого метода (16 мкг/мл), трудоемкость и длительность исследования, а также большой процент ошибок (V=6,3%), некоторые авторы продолжают использовать для оценки ферментативной активности желудочного сока белковый субстрат.

Метод В.Н. Туголукова основан на определении активности пепсина по количеству осадка негидролизованного белка (применялся 2% раствор сухой плазмы); общая продолжительность исследования составляет почти сутки [50].

Метод В.А. Горшкова. Автор использовал прозрачную поливинилхлоридную трубку, в которую вводили белковый субстрат – жидкий яичный белок; последний подвергался коагуляции путем нагревания в четрехмолярной мочевине. На трубке путем надрезов создавали специальные «окна» на определенном расстоянии друг от друга для получения доступа желудочного сока к белковому субстрату. Трубку вводили в желудок трансназально и оставляли там в течение суток. После ее извлечения определяли протеолитическую активность по количеству переваренного яичного белка (в г), приходящегося на единицу открытой поверхности субстрата (в мг). Автор назвал свой метод, основанный на методе С.Г. Метта, *топографической протеолизометрией*, поскольку активность пепсина определялась в различных зонах желудка (в г/м²/ч) [44, 46, 47].

Критикуя внутрижелудочную pH-метрию, В.А. Горшков указывает, что она регистрирует не столько «усредненную» кислотность желудочного сока, сколько пристеночный уровень pH, так как применяемые электроды контактируют как с содержимым желудка, так и с его слизистой оболочкой. В этом утверждении есть доля правды. Но и предложенный им метод топографической протеолизометрии страдает тем же недостатком: субстратная трубочка тоже располагается пристеночно, хотя автор и утверждает обратное [45, 47].

Метод В.А. Горшкова неприемлем для практических целей по следующим причинам:

– поливинилхлоридная трубка изготавливается кустарно (из электрического провода) и требуется кропотливая подготовка к исследованию (создание «окон» для соприкосновения белкового субстрата с желудочным соком);

– продолжительность исследования более суток, после чего необходимо еще длительное время для анализа результатов внутрижелудочного протеолиза;

– чувствительность метода низкая.

Напомним слова И.П. Павлова: «Для определения количества белкового фермента молокосвертывающее действие пепсина представляет огромные выгоды сравнительно с реакцией растворения белка. Она протекает быстрее, лучше измерима и менее зависима в химическом отношении» [51]. В соответствии с мнением ученого предпочтение следует отдать *методу Н.П. Пятницкого* [52], который использовал для определения ферментативной активности желудочного сока ацетатный буфер (42 г едкого

натрия в 500 мл дистиллированной воды + 115 мл 80% уксусной кислоты с pH 5,0). Этот раствор доводят дистиллированной водой до 1 л.

Пептическую активность желудочного сока оценивают путем смешивания равных объемов (по 100 мл) свежего коровьего молока и ацетатного буфера. В пробирку вливают 5 мл молочно-ацетатной смеси и быстро добавляют к ней 0,1 мл желудочного сока, перемешивают и, наклоняя пробирку, фиксируют (секундомером) момент появления на ее стенке мелких хлопьев казеина. 1 ед. пепсина равна количеству фермента, свертывающего 5 мл молочно-ацетатной смеси за 60 с (норма 40–60 ед., что соответствует 0,4–0,6 мг/мл пепсина). В качестве эталона используют хроматографически чистый свиной пепсин, который содержит 40 мг фермента [52–54].

Метод Пятницкого прост, легко воспроизводим, краткосрочен, превосходит колориметрические методы по точности (ошибка V не превышает 1,2%) и обладает высокой чувствительностью (1 мкг/мл) [54].

H. Väänänen и соавт. [57] предложили оригинальный метод определения атрофического антрального и фундального (с секреторной недостаточностью желудка) хронического гастрита *с помощью гемотеста*. После пищевой нагрузки в сыворотке крови определяют содержание гастрина (G-17) и пепсиногена-1 (методом ELISA с моноклональными антителами к G-17 и пепсиногену-1). При атрофическом антральном ХГ снижается уровень G-17 (<5 нмоль/л), а при атрофическом фундальном гастрите – уровень пепсиногена-1 (<25 мкг/л). Чувствительность метода – 83%, специфичность – 95%.

Моторную и эвакуаторную функции изучают различными методами – это взаимосвязанные, но разные функции желудка.

I. Для *изучения моторной функции* используют *периферическую электрогастрографию*, которая регистрирует сокращения гладкомышечных образований в стенке желудка с помощью накожных электродов. Электроды размещают и закрепляют в эпигастрии и на конечностях, а анализ *электрогастрограммы* (ЭГГ) в последнее время осуществляют на компьютере.

Диапазон частот, отражающих электрическую активность желудка, находится в пределах 0,03–0,07 Гц. Длительность исследования может быть различной – от 40–60 мин до суток.

В нашей стране на протяжении нескольких десятилетий пользовались отечественным одноканальным электрогастрографом ЭГС–4М. В последние годы были созданы многоканальные аппараты для регистрации ЭГГ – «Digitrapper–EGG» (Швеция) и др., а в России – компьютерный гастромонитор «Гастроскан–ГЭМ», совмещающий регистрацию ЭГГ с pH-метрией желудка [61–63].

Много лет назад *мы предложили методику вариационно-статистического анализа ЭГГ*, которая предусматривает определение нескольких объективных показателей: 1) преобладающей частоты желудочных сокращений (F, имп./мин); 2) средней амплитуды «моторных» осцилляций (Аср., мкВ) за определенный отрезок времени (15–30 мин); 3) суммарной мощности биопотенциалов желудка (Σ М, мкВ/мин) и 4) построение *вариационных кривых амплитуд* (ВКА) на основании характера распределения величин амплитуд по частоте их повторяемости [57–59]. Для облегчения процесса анализа ЭГГ нами была разработана специальная линейка-номограмма.

На основании результатов обследования группы здоровых лиц 20–40 лет *были установлены нормативы основных показателей ЭГГ*: 1) преобладающая частота сокращений желудка (F = 2,88±20 имп./мин); 2) средняя амплитуда «моторных» осцилляций желудка (Аср. = 120–300 мкВ); 3) суммарная мощность биопотенциалов желудка (Σ М = 250–1100 мкВ/мин); 4) ВКА имеет симметричный и одномодальный характер. Все эти показатели при различных заболеваниях желудка нарушаются: преобладающая частота сокращений последнего имеет тенденцию к учащению (тахигастрия) или урежению (брадигастрия); амплитуда сокращений увеличивается или уменьшается, становится неравномерной; изменяется в ту или иную сторону суммарная мощность биопотенциалов, а ВКА становятся асимметричными и многомодальными.

Разработанная нами методика анализа ЭГГ использовалась при обследовании космонавтов в условиях невесомости и длительного космического полета [60].

В современных аппаратах, используемых для регистрации ЭГГ, определяют: мощность электропотенциалов (электрическую активность) желудка; коэффициент ритмичности сокращений (отношение длины огибающей спектра сигнала к ширине спектрального участка); частоту максимального спектра сигнала (электрической активности желудка), т. е. наличие бради- или тахигастрии. По существу, это те же показатели, которые мы анализировали и раньше.

Для *регистрации моторики желудка* используют также измерительные зонды из пластикового катетера диаметром 2,2 мм, в которые встроено 5 миниатюрных тензодатчиков. Эти датчики давления вводят в желудок через нижний носовой ход и устанавливают в субкардиальном, фундальном и антральном отделах под контролем рентгеноскопии, а также в луковице ДПК и в 16 см дистальнее. Наружный конец зонда закрепляют липким пластырем на коже лица. Информация с тензодатчиков, регистрирующих внутриполостное давление, заносится с помощью самописца на бумажную ленту. Двигательную активность

желудка оценивают по сумме амплитуд волн за каждые 20 мин исследования («амплитудный индекс») в течение 2 ч с момента приема пищи (углеводной, белковой или жирной) в ед. вод. ст. [62].

Методом электрогастрографии можно установить нарушения моторики желудка и влияние на нее различных фармакологических средств (прокинетиков, спазмолитиков и др.), подобрать адекватное лечение [64].

II. *Эвакуаторная функция желудка* (ЭФЖ). Наиболее точным методом изучения ЭФЖ, по нашему мнению, является радионуклидный: он физиологичен, информативен и безопасен, а главное позволяет количественно и в динамике оценить скорость эвакуации из желудка в любой, произвольно избранный момент исследования [65].

Для изучения ЭФЖ используют «пробный завтрак» (например, 200 г каши), в который добавляют 1,5–2 мл триолеат-глицерина или олеиновой кислоты, меченной радионуклидом (^{131}I) с общей активностью 740–925 кБк (лучевая нагрузка <0,03 рад).

Скорость эвакуации определяют с помощью сцинтикарта «М» МВ-8100 в течение 60–75 мин; шаг сканирования – 6 мм. Параллельно к регистрирующему устройству подключают декадный пересчетный прибор NC-102, который фиксирует поступающие импульсы. Число импульсов (штрихов) на сканограмме желудка, полученное сразу после приема меченного радионуклидом «пробного завтрака», принимают за 100%, а скорость эвакуации пищи, меченной радионуклидом, из желудка в ДПК каждые последующие 15 мин соответствует оставшемуся в желудке радионуклиду (в % к первоначальному).

В норме (у здоровых людей) остаток «пробного завтрака» в желудке через 15 мин после его приема равен 75,2–84,8% (80,0±4,8); через 30 мин – 65,5–70,5% (68±2,5); через 60 мин – 44,6–57,4% (56±6,4); через 75 мин – 11,7–13,8% (12,5±1,3) [64].

Изучение моторной и эвакуаторной функций желудка имеет важное значение при анализе клинических проявлений различных гастродуоденальных заболеваний и при их коррекции прокинетиками или миотропными спазмолитиками.

Некоторые новые методы функциональной диагностики заболеваний желудка

Трансиллюминационный функциональный гемомотородинамический (ГМД) *мониторинг* позволяет одновременно регистрировать изменения: а) пульсового и непульсового уровней оптической плотности; б) пульсирующего кровотока и в) моторной активности желудка и других полых органов [65]. ГМД-мониторинг совмещают с гастроскопией. В специально сконструированный зонд устанавливают оптопару, состоящую из светодиода и фотодатчика. Через биопсионный канал гастроскопа зонд вводят в желудок и соединяют его с устройством для графической фиксации электрических сигналов (пульсомоторограммы). Регистрируют несколько параметров: амплитуду пульсовых осцилляций; амплитуду моторной волны в мм и период моторной волны в сек – в антруме, теле и субкардиальном отделе желудка. Полученные результаты сопоставляют с нормой, установленной при обследовании группы здоровых людей.

Этим методом одновременно оценивают гемодинамику и моторику в различных отделах желудка, что представляется важным с учетом взаимосвязи и взаимозависимости моторики органа и кровотока в его стенке [65].

Интрагастральная импедансометрия. Этим методом измеряют импеданс (суммарную величину сопротивления живого объекта) внутрижелудочной среды между двумя расположенными по соседству электродами специального зонда в 8 зонах желудка (от антрума до субкардиального отдела), поочередно на высокой и низкой частоте переменного тока. Результаты исследования моторики регистрируют на реографе РГГ 9-01 методом двухчастотной интегральной импедансометрии в виде реогастрографического профиля желудка и сравнивают со стандартом (эталоном), установленным при обследовании здоровых лиц. Одновременно определяют уровень кислотообразования в теле желудка по величине низкочастотного импеданса (в норме 30–45 Ом, что соответствует 18–22 ммоль/л хлористоводородной кислоты) [66]. Метод интрагастральной импедансометрии отличается высокой информативностью.

Таковы современные возможности функциональной диагностики заболеваний желудка.

Список литературы

1. *Misiewicz J.J., Tytgat G.N.Y., Goodwin C.S.* et al. The Sydney system. A new classification of gastritis 9-th Congress of Gastroenterology. Working party reports. – Blackwell–Melbourne, 1990. – P. 1–10.
2. *Циммерман Я.С.* Новая классификация хронического гастрита: принципы, достоинства, недостатки // Клин. мед. – 1994. – № 6. – С. 58–60.
3. *Коротько Г.Ф.* Желудочное пищеварение. – Краснодар, 2007.
4. *Климов П.К., Барашкова Г.М.* Физиология желудка. Механизмы регуляции. – Л., 1991.
5. *Успенский В.М.* Функциональная морфология слизистой оболочки желудка. – Л., 1986.
6. *Геллер Л.И.* Желудочная секреция и механизмы ее регуляции у здорового человека. – Л.,1975.

7. *Мыш В.Г.* Секреторная функция желудка и язвенная болезнь. — Новосибирск, 1987.
8. *Лопина О.Д., Котлобай А.А., Рубцов А.М.* Молекулярные механизмы регуляции секреции соляной кислоты слизистой оболочкой желудка // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 1997. — Т. 17, № 6. — С. 15–19.
9. *Капустин А.В., Хавкин А.И.* Пептидергическая регуляция деятельности желудочно-кишечного тракта // Мед. рефер. журн. — Раздел 5. — 1995. — № 9. — С. 44–49.
10. *Уголев А.М., Радбиль О.С.* Гормоны пищеварительной системы (физиология, патология, теория функциональных блоков). — М., 1995.
11. *Hollander F.* Studies in gastric secretion // J. Biol. Chem. — 1932. — Vol. 97. — P. 585–591.
12. *Бондаренко В.М., Мацулевич Т.В.* Дисбактериоз кишечника как клинико-лабораторный синдром: современное состояние проблемы. — М., 2007.
13. *Delwaide J., Belaiche J.* Physiologie de la secretion gastrique acides donnees recenter // Rev. Med. Liege. — 1990. — Vol. 45, N 1. — P. 22–28.
14. *Коротько Г.Ф.* Системные механизмы эвакуаторной деятельности желудка // Экспер. клин. гастроэнтерол. — 2004. — № 6. — С. 105–113.
15. *Циммерман Я.С., Голованова Е.С.* Влияние пентагастрина на секреторную, моторную и эвакуаторную функции желудка // Лаб. дело. — 1988. — № 6. — С. 23–26.
16. *Циммерман Я.С., Голованова Е.С.* Функциональные эффекты пентагастрина и диагностические возможности пентагастринового теста // Клин. мед. — 1991. — № 7. — С. 56–60.
17. *Циммерман Я.С., Будник Ю.Б.* Предпосылки к применению антагонистов кальция в лечении заболеваний органов пищеварения // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 1995. — Т. 15, № 3. — С. 22–28.
18. *Kirchhoff P., Geibel J.P.* Role of calcium and other trace elements in the gastrointestinal physiology // World J. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 12, N 20. — P. 3229–3236.
19. Man W.K., Ingeldby I.H., Spencer I. Is pentagastrin-stimulated secretion mediated by histamine? // Gut. — 1984. — Vol. 25, N 9. — P. 955–970.
20. *Курыгин А.А., Матросова Е.М.* Методы исследования кислотообразующей функции желудка. — Л., 1986.
21. *Фишзон-Рысс Ю.И.* Современные методы исследования желудочной секреции. — Л., 1972.
22. *Cox A.J.* Stomach size and its relation to chronic peptic ulcer // Arch. Pathol. — 1952. — Vol. 54, N 5. — P. 407–422.
23. *Grossman M.I.* The pathologic physiology of peptic ulcer // Am. J. Med. — 1960. — Vol. 29, N 5. — P. 748–753.
24. *Рапопорт С.И., Ракитин Б.В.* pH-метрия пищевода и желудка при заболеваниях верхних отделов пищеварительного тракта: Руководство по гастроэнтерологии / Под ред. *Ф.И. Комарова, С.И. Рапопорта*. — М., 2010. — С. 88–95.
25. *Лея Ю.Я.* Современная оценка кислотообразования желудка // Клин. мед. — 1996. — № 3. — С. 13–16.
26. *Лея Ю.Я.* pH-метрия желудка. — Л., 1987.
27. *Лея Ю.Я.* Новые подходы к pH-метрии желудка // Клин. мед. — 2005. — № 11. — С. 65–69.
28. *Циммерман Я.С., Будник Ю.Б.* Топографическая экспресс-pH-метрия: возможности и перспективы ее применения в функциональной диагностике заболеваний желудка // Клин. лабор. диагностика. — 1995. — № 3. — С. 43–45.
29. *Вержбицкий Ф.Р., Циммерман Я.С.* Интрагастральная pH-метрия и пути повышения ее информативности // Клин. мед. — 1991. — № 10. — С. 100–102.
30. *Циммерман Я.С., Вержбицкий Ф.Р.* Методика математической обработки pH-грамм и определение скорости изменения pH // Лаб. дело. — 1982. — № 9. — С. 11–14.
31. *Циммерман Я.С., Будник Ю.Б.* Интрагастральная pH-метрия: новые критерии, повышающие ее информативность // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 1998. — Т. 18, № 4. — С. 18–23.
32. *Чернобровый В.И.* Экспресс-методика внутрижелудочной pH-метрии // Лаб. дело. — 1990. — № 3. — С. 13–17.
33. *Циммерман Я.С., Вержбицкий Ф.Р.* Математическая трактовка секреторной функции желудка и вывод кинетического критерия для ее оценки // Пермский мед. журн. — 1997. — № 1. — С. 14–18.
34. *Циммерман Я.С., Вержбицкий Ф.Р.* О графическом изображении внутрижелудочного pH электрометрическим способом // Казанский мед. журн. — 1979. — № 1. — С. 76–78.
35. *Линар Е.Ю.* Кислотообразовательная функция желудка в норме и патологии. — Рига, 1968.
36. *Махакова Г.Ч., Дичева Д.Т., Логинов А.Ф., Чиджавадзе Г.С.* Пролонгированная интрагастральная pH-метрия с проведением фармакологических проб как способ подбора разовой и суточной дозы антисекреторных препаратов // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 1999. — Т. 19, № 6. — С. 80–84.
37. *Merki H.S.* Die intergastrale Langzeit-pH-Metrie // Dtsch. Med. Wschr. — 1988. — Vol. 113. — P. 1443–1445.
38. *Walt R.* Twenty four intragastric acidity analysis for the future // Gut. — 1996. — Vol. 27, N 1. — P. 1–9.
39. *Sjostedt S., Sasar M., Lindberg G.* et al. Prolonged and profound acid inhibition is clinical in *Helicobacter pylori* treatment with a proton pump inhibitor combined with amoxicillin // Scand. J. Gastroenterol. — 1998. — Vol. 33, N 1. — P. 39–43.
40. *Booth M.I., Stratford J., Dohn T.S.B.* Patient self-assessment of test-day symptoms in 24-hour pH-metry for suspected gastroesophageal reflux disease // Scand. J. Gastroenterol. — 2001. — Vol. 36, N 8. — P. 795–798.
41. *Wenzl T.G., Moroder C., Trachternd M.* et al. Esophageal pH-monitoring and impedance measurement: A comparison of two diagnostic tests for gastroesophageal reflux // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2002. — Vol. 34, N 5. — P. 519–523.
42. *Bowrey D.J., Williams G.T., Clark G.W.* Histological changes in the esophageal squamous mucosa: Correlation with ambulatory 24-hour pH-monitoring // J. Clin. Pathol. — 2003. — Vol. 56, N 3. — P. 205–208.
43. *Tack J., Vantrappen G.* Validation of a new method of measuring esophageal acid exposure: Comparison with 24-hour pH-monitoring // Dig. Dis. Sci. — 2003. — Vol. 48, N 1. — P. 16–21.
44. *Горшков В.А., Жигалова Т.Н., Насонова Н.В.* Критерии секреторной недостаточности желудка по данным топографической ацидопротеолизометрии // Экспер. клин. гастроэнтерол. — 2005. — № 2. — С. 76–82.
45. *Горшков В.А.* Мнимые и действительные преимущества pH-метрии желудка // Клин. мед. — 1988. — № 7. — С. 135–138.
46. *Горшков В.А.* Проблемы функционального исследования желудка в современной гастроэнтерологии // Экспер. клин. гастроэнтерол. — 2002. — № 4. — С. 7–13.
47. *Горшков В.А., Жигалова Т.Н., Авелуева Е.Б.* Солянокислая секреция и кислотно-протеолитическая активность желудка *in vivo* // Экспер. клин. гастроэнтерол. — 2005. — № 1. — С. 78–84.
48. *Алекса А.Г., Брызгов В.И., Годовицын Е.В.* и др. Миниатюрный стеклянный электрод для pH-метрии // Электрон. промышленность. — 1979. — № 8–9. — С. 44–45.
49. *Noller H.G.* The techniques measuring by endoradiosounds and their adaption to pediatrics. Proc. Second.. Intern. Conf. on Medical Electronics. — Paris, 1959. — P. 24–27.
50. *Туголуков В.Н.* Определение пепсина в желудочном соке и пепсиногена в моче единым методом // Лаб. дело. — 1962. — № 3. — С. 3–6.

51. *Павлов И.П.* Полн. собр. соч. – 2-е изд. доп. – М.–Л., 1951. – С. 45, 414–415.
52. *Пятницкий Н.П.* Определение пепсина в желудочном соке // Клин. мед. – 1955. – № 4. – С. 74–76.
53. *Трусова Г.С.* Сравнение двух методов определения активности пепсина: Метта и Пятницкого // Вопросы клинической лабораторной диагностики. – Л., 1969. – С. 164–166.
54. *Циммерман Я.С.* Протеолитическая активность желудочного сока при язвенной болезни и хроническом гастрите и возможности ее фармакологической коррекции // Клин. мед. – 1976. – № 7. – С. 63–68.
55. *Циммерман Я.С., Голованова Е.С.* Эуфиллиновый тест как метод изучения секреторной функции желудка // Лаб. дело. – 1982. – № 9. – С. 11–14.
56. *Väänänen H., Vauhkonen M., Helske T.* et al. Non-endoscopic diagnosis of atrophic gastritis with a blood test. Correlation between gastric histology and serum levels of gastrin-17 and pepsinogen-1: A multicenter study // Eur. J. Gastroenterol., Hepatol. – 2003. – Vol. 15. – P. 885–891.
57. *Циммерман Я.С., Бяков Ю.А., Черникова З.В.* Методика элементарного математического анализа электромиограмм желудка человека // Диагностика, клиника и лечение заболеваний желудка / Под ред. *Я.С. Циммермана*. – Пермь, 1972. – С. 191–197.
58. *Циммерман Я.С.* Простой метод объективизации анализа электрогастрограмм и его диагностические возможности // Современные вопросы электрогастрографии. – Новосибирск, 1975. – С. 233–235.
59. *Циммерман Я.С.* Хронический гастрит и язвенная болезнь. – Пермь, 2000.
60. *Смирнов К.В., Уголев А.М.* Космическая гастроэнтерология. – М., 1981.
61. *Чурин Б.В.* Пищеварительная моторика желудка и тонкой кишки у больных язвенной болезнью // Клин. мед. – 1996. – № 6. – С. 23–27.
62. *Рапопорт С.И., Ракитин Б.В.* Периферическая электрогастроэнтерография: Руководство по гастроэнтерологии / Под ред. *Ф.И. Комарова, С.И. Рапопорта*. – М., 2010. – С. 97–98.
63. *Турскова И.И.* Гастроинтестинальная моторика и ее связь с некоторыми показателями вегетативного баланса при язвенной болезни // Клин. мед. – 2002. – № 8. – С. 38–41.
64. *Циммерман Я.С., Иванова В.С., Модестова Е.В., Ритенберг Г.Б.* Изучение эвакуаторной функции желудка при язвенной болезни по данным радионуклидного исследования // Врач. дело. – 1989. – № 3. – С. 67–70.
65. *Халимов Э.В., Сигал З.М.* Гемомотородинамические нарушения при различных типах хронического гастрита // Экспер. клин. гастроэнтерол. – 2003. – № 5. – С. 13–16.
66. *Пайков В.Л., Гончар Н.В., Дмитриева Н.В., Петляков С.И.* Интрагастральная импедансометрия – новый метод оценки секреторной функции желудка при хроническом гастродуодените у детей // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 1997. – Т. 17, № 4. – С. 29–32.