

На правах рукописи

АЛФЁРОВ Владимир Валентинович

**НАРУШЕНИЕ МОТОРНОЙ ФУНКЦИИ ПИЩЕВОДА
ПРИ ЭРОЗИВНОЙ И НЕЭРОЗИВНОЙ ФОРМАХ
ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ**

14.00.05 – внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Ставрополь – 2008

Работа выполнена в ГОУ ВПО «Ставропольская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Научный руководитель доктор медицинских наук, профессор
Пасечников Виктор Дмитриевич

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор
Ткачев Александр Васильевич

доктор медицинских наук
Булгаков Сергей Александрович

Ведущая организация: Московский государственный медико-стоматологический университет

Защита состоится « ___ » _____ 2008 г. В ___ часов на заседании диссертационного совета Д 208.098.01 при ГОУ ВПО «Ставропольская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ГОУ ВПО «Ставропольская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Автореферат разослан « ___ » _____ 2008 г.

Учёный секретарь
диссертационного совета Д 208.098.01,
доктор медицинских наук, профессор

А.С. Калмыкова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования.

У больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) довольно часто диагностируется неэффективная моторика пищевода, однако ее функциональное и клиническое значение до сих пор является предметом дискуссии (Jones M.P. et al., 2003; Galmiche J.P. et al., 2007). В патогенезе этого заболевания рассматривается роль спонтанных расслаблений нижнего пищеводного сфинктера (НПС), в нормальных условиях обеспечивающего барьерную функцию и препятствующего ретроградному поступлению содержимого желудка во время активной перистальтики этого органа, вызванной начальной фазой пищеварительного процесса (Richter J.E., 2007). Помимо этого представляет определенный интерес выявление дисфункции этого сфинктера (снижение зоны давления в области пищевода-желудочного перехода) или его структурной неполноценности (укорочение абдоминального или торакального отрезка НПС) (Voeckxstaens G.E.E., 2007). В то же время на основании отдельных исследований сложилось представление, что основной причиной увеличения времени контакта содержимого желудка со слизистой пищевода в случае развития гастроэзофагеальных рефлюксов (ГЭР) является неэффективный пищеводный клиренс, причиной которого может быть неэффективная перистальтическая функция пищевода (Diener U. et al., 2001; Fornari F. et al., 2007). Существует также точка зрения, что экстрапищеводные проявления ГЭРБ, и в особенности те, которые превалируют в ночной период времени, связаны с нарушениями функции НПС, увеличением частоты его спонтанной релаксации или же с неэффективной моторикой (клиренсом) пищевода (Knight R.E. et al., 2000; Storr M. et al., 2000), а также с нарушением функции верхнего пищеводного сфинктера (ВПС). В тоже время проведенные исследования не позволили ответить на вопрос: существуют ли различия в структуре нарушений моторики и экспозиции кислоты в пищеводе между теми пациентами ГЭРБ, которые имеют классические симптомы заболевания, и теми, у которых оно проявляется экстрапищеводными клиническими проявлениями? Так, Koufman J.A. (2001), Shaker R. и соавт. (1991), установили в своих исследованиях, что в сравнении с типичными проявлениями заболевания рефлюкс-ассоциированные экстрапищеводные проявления ГЭРБ чаще встречаются при развитии ГЭР в вертикальном положении пациента и – реже в положении лежа на спине. Напротив, результаты исследования DiBaise J.K. и соавт. (1991) не поддержали высказанную гипотезу о причинной связи различных клинических проявлений ГЭРБ с предполагаемыми различиями структуры нарушений моторной функции пищевода. Тем не менее, несмотря на то, что причинная взаимосвязь между нарушениями моторики и характером клинических проявлений достоверно не доказана, многим пациентам ГЭРБ рекомендуется назначение прокинетиков в целях улучшения перистальтической функции пищевода как компонента терапии этих больных (DeVault K.R., Castell D.O., 2005). Выделение двух форм ГЭРБ: незрозивной

(НЭРБ) и эрозивной (ЭРБ) предполагает существование некоторых отличий их патогенеза, и в особенности – нарушений моторики пищевода (Frazzoni M. et al., 2006).

Таким образом, моторная дисфункция пищевода рассматривается как один из важных патофизиологических механизмов, приводящих к развитию ГЭРБ (Ивашкин В.Т., 2000; Castell J.A., 2002). Вместе с тем ее оценка основана на разрозненных, а порой и противоречивых данных. Более того, терапия ГЭРБ нередко проводится посредством назначения стандартных формализованных схем лечения, не учитывающих морфологию и выраженность моторных нарушений гастрозофагеальной зоны.

Изучение нарушений моторики пищевода при различных формах ГЭРБ является актуальной задачей для понимания причин существования различных форм и клинических проявлений ГЭРБ, для разработки подходов к оптимальной терапии ГЭРБ.

Цель исследования: дать развернутую характеристику состояния моторной функции пищевода у больных с различными формами и вариантами ГЭРБ и на основе полученных данных оптимизировать её терапию.

Задачи исследования:

1. Провести сравнительное исследование клинических проявлений у больных эрозивной и неэрозивной формами ГЭРБ в зависимости от пола, возраста, тяжести поражения слизистой оболочки пищевода.
2. Дать характеристику моторной функции пищевода у больных эрозивной и неэрозивной формами ГЭРБ в зависимости от пола, возраста, клинических проявлений заболевания и сопоставить полученные данные с показателями контрольной группы здоровых добровольцев.
3. Оценить эффективность комбинированной терапии прокинетиком (домперидоном) и антисекреторными препаратами (омепразол, рабепразол) больных эрозивной и неэрозивной ГЭРБ на основе сравнительного анализа динамики показателей стационарной манометрии и 24-часовой рН-метрии.

Научная новизна исследования. На репрезентативном клиническом материале проведено комплексное исследование моторики пищевода у больных с эрозивной и неэрозивной формой ГЭРБ методом стационарной манометрии и суточной рН-метрии пищевода. Впервые в полном объеме дана характеристика нарушений барьерной функции НПС и ВПС, перистальтической дисфункции тела пищевода в его различных отделах в зависимости от формы заболевания, тяжести повреждений, возрастных, половых и клинических проявлений заболевания. Впервые показана причинная связь между структурой нарушений моторики пищевода и характером клинических проявлений ГЭРБ.

Практическая значимость работы. Подтверждена высокая диагностическая значимость метода стационарной манометрии в определении структурных и функциональных нарушений пищевода. Проведено обоснование необходимости назначения прокинетических препаратов больным различны-

ми формами и клиническими вариантами ГЭРБ на основе выявленных нарушений моторики пищевода. Проведена клиническая и инструментальная оценка эффективности комбинированной терапии больных ГЭРБ прокинетиком (домперидоном) и антисекреторными препаратами (омепразолом, рабепразолом), что позволило оптимизировать терапию ГЭРБ, протекающей с различными видами нарушения моторной функции пищевода.

Внедрение результатов исследования. Результаты исследования внедрены и используются в практике работы гастроэнтерологического стационара Ставропольского краевого клинического центра организации специализированных видов помощи, гастроэнтерологического отделения МУЗ «2-я городская клиническая больница». Материалы диссертации используются в лекциях и на семинарах по гастроэнтерологии с врачами-курсантами и врачами-интернами на кафедре терапии факультета последипломного образования ГОУ ВПО «Ставропольская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Низкое давление покоя НПС является общим патофизиологическим механизмом для всех форм ГЭРБ, обуславливая повышение экспозиции кислотного содержимого в пищеводе.
2. У пациентов с ЭРБ дисфункция НПС сочетается с нарушением его структуры и увеличением частоты ГПОД. Снижение давления покоя НПС является наиболее выраженным при тяжелых грациях РЭ.
3. У больных НЭРБ нарушение функции НПС является менее выраженным в сравнении со здоровыми людьми и больными ЭРБ. Нарушение структуры сфинктера свойственно только больным с экстрапищеводными проявлениями заболевания, а наиболее выраженная дисфункция НПС отмечена у больных рефлюкс-ларингитом и дентальными эрозиями.
4. Феномен неэффективной моторики у больных ЭРБ и НЭРБ характеризуется развитием снижения амплитуды сокращений ниже 30 мм рт. ст. в дистальном отделе пищевода, а также непередающимися сокращениями – в проксимальном. Дополнительно к этому перистальтическая дисфункция проявляется снижением доли перистальтических сокращений и увеличением – ретроградных, появлением мультипиковых сокращений и снижением – с нормальной морфологией пиков.
5. У больных ЭРБ в примерно половине случаев отмечается феномен неэффективной моторики пищевода, наиболее часто при развитии экстрапищеводных проявлений: рефлюкс-ларингите, легочных проявлениях, болях в грудной клетке некардиального происхождения и дентальных эрозиях, нежели при типичных симптомах заболевания.
6. У больных НЭРБ практически все показатели моторики тела пищевода в различных его отделах не отличались от показателей здоровых лиц, а неэффективная моторика пищевода отмечена примерно в 15% случаев.

7. У пациентов с ЭРБ дисфункция ВПС сочетается с нарушением его структуры (снижением длины сфинктера). Эти патологические изменения наиболее демонстративны при тяжелых формах РЭ и у больных с экстрапищеводными проявлениями.
8. У больных НЭРБ отсутствует нарушение структуры ВПС, нарушение его функции характеризуется более высокой длительностью релаксации в сравнении со здоровыми людьми; это нарушение свойственно больным с преимущественно экстрапищеводными клиническими проявлениями.
9. Комбинированная терапия, включающая назначение ингибитора протонной помпы и прокинетика, больных обеими формами ГЭРБ более эффективна, чем терапия одним ингибитором протонной помпы. Наличие в комбинации рабепразола обеспечивает более быструю редукцию симптома изжоги у больных с типичными проявлениями ГЭРБ, чем – омепразола.
10. У больных с экстрапищеводной симптоматикой эффект комбинированной терапии показан в 37-75% случаев; меньшая эффективность терапии может быть частично связана с наличием у больных грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (75% случаев), существенно снижающей количество пациентов, положительно отвечающих на терапию.
11. Высокая клиническая эффективность комбинированной терапии сопоставима с положительной динамикой (снижением) показателей экспозиции кислого рефлюксата в просвете пищевода и показателей его моторики при проведении 24-часовой рН-метрии и стационарной манометрии.
12. У больных НЭРБ с типичной симптоматикой редукция симптомов при назначении терапии происходит с меньшей частотой в фиксированные сроки наблюдения, а полное исчезновение симптомов – за более длительный срок от начала терапии, чем у больных с ЭРБ.

Публикации и апробация работы.

Материалы диссертации изложены в 15 печатных работах, в том числе 10 работ в журналах рекомендованных ВАК Минобразования РФ, доложены на VIII, IX, XI Российских Гастроэнтерологических Неделях (Москва, 2002, 2003, 2005); 5-м Славяно-Балтийском научном форуме «Санкт-Петербург – Гастро-2003» (Санкт-Петербург, 2003); Всероссийской научно-практической конференции хирургов, посвященной 200-летию Кавказских Минеральных Вод (Кисловодск, 2003); Республиканском семинаре «Достижения гастроэнтерологии – в практику» (Минск, 2004).

Апробация работы проведена на совместном заседании кафедр терапии факультета последипломного образования и пропедевтики внутренних болезней ГОУ ВПО «Ставропольская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Объём и структура диссертации. Диссертация содержит 180 страниц компьютерного текста, 56 таблиц, 46 рисунка, состоит из введения, 5 глав, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 286 литературных источников, из которых 38 на русском и 248 на иностранных языках.

Диссертационное исследование выполнено на базе кафедры терапии факультета последиplomного образования ГОУ ВПО «Ставропольская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» в соответствии с планом научных исследований в рамках отраслевой научно-исследовательской программы № 18 «Профилактическая медицина».

Номер государственной регистрации 01200204823.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования. В исследование были включены 106 больных ГЭРБ (43,4% мужчин), в возрасте от 18 до 77 лет (средний возраст $42,9 \pm 1,4$ года), находившихся на обследовании в клинике кафедры терапии факультета последиplomного образования ГОУ ВПО «Ставропольская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию». Контрольную группу составили 20 здоровых добровольцев (средний возраст $26,7 \pm 1,4$ лет), не имеющих в анамнезе заболеваний и хирургических вмешательств на органах желудочно-кишечного тракта.

Диагноз заболевания устанавливали на основании комплексной оценки характерных жалоб, анамнеза, клинико-лабораторных данных и результатов инструментальных исследований. Использовались следующие основные методы инструментального обследования: эзофагогастродуоденоскопия, стационарная внутрипищеводная манометрия, суточная рН-метрия. Исследования проводились до начала лечения и после окончания 4-х недельной терапии. Для исключения патологии сердечно-сосудистой системы проводились специальные методы исследования: холтеровское мониторирование ЭКГ, велоэргометрия, ультразвуковое исследование сердца, исследования проводились соответствующими специалистами краевого кардиологического центра. Всем больным с бронхолегочной симптоматикой ГЭРБ дополнительно выполнялись: рентгенография органов грудной клетки, исследование функции внешнего дыхания методом спирографии. При подозрении на патологию со стороны полости рта проводился целенаправленный осмотр пациентов с привлечением стоматолога. При наличии патологии со стороны ЛОР-органов больные дополнительно обследовались в ЛОР-отделении Ставропольского краевого клинического центра по оказанию специализированных видов медицинской помощи. Стационарную внутрипросветную манометрию пищевода проводили методом открытого катетера, соединенного с пневмогидравлической

капиллярной инфузионной системой фирмы «Albyn Medical» (Великобритания). Регистратор позволял проводить визуальную оценку и автоматизированный анализ показателей внутрипросветного давления, меняющегося при спонтанных сокращениях пищевода и вызванных проведением тестовых глотательных движений. При проведении манометрии определялись параметры, характеризующие состояние НПС (положение респираторной инверсионной точки, общая длина, длина абдоминального и грудного отделов, давление покоя, давление в абдоминальном и грудном отделах); перистальтики пищевода в трех отделах (амплитуда перистальтических волн, продолжительность, скорость распространения сокращений, наличие одновременных, непередающихся, ретроградных сокращений); ВПС (длина, давление покоя сфинктера, изменения давления при сокращениях, остаточное давление после расслабления, фарингеальное давление). Внутрипищеводный рН-мониторинг проводился при помощи аппарата MicroDigitrapper 4Mb, Synectics Medical Inc. (Швеция) в течение 24 часов с использованием одно- и двухканального рН зонда, с активными монокристаллическими сурьмяными датчиками, расположенными на расстоянии 15 см друг от друга. Все исследования проводились в соответствии с рекомендациями, данными в руководствах «Practical Guide to Gastrointestinal Function Testing» (Stendal C., 1997) и «Clinical Measurement in Gastroenterology» (Evans D.F., 1997).

В качестве терапии использовались ингибиторы протонной помпы (омепразол 20 мг 2 раза в сутки, рабепразол 20 мг 1 раз в сутки) в комбинации с прокинетикум (домперидон 10 мг 4 раза в сутки) в течение 4 недель. По окончании терапии проводилось контрольное исследование показателей пищевой манометрии и рН-метрии.

Для статистической обработки данных применяли методы описательной статистики: вычисление средней арифметической, среднего и стандартного отклонений. Использовались следующие методы статистического анализа: проверка нормальности распределения количественных признаков с использованием критериев Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса и Шапиро-Уилка; однофакторный дисперсионный анализ; t-критерий Стьюдента и парный t-критерий Стьюдента; критерий Уилкоксона.

Анализ данных производился с помощью пакетов программ «Primer of Biostatistics v. 4.03» и «Statistica 6.0».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

В исследование вошли 106 больных ГЭРБ, в возрасте от 18 до 77 лет, средний возраст составил $42,9 \pm 1,4$ года. Из числа обследованных мужчины составили 46 человек со средним возрастом $42,3 \pm 1,8$ лет, женщины – соответственно 60 человек со средним возрастом $43,5 \pm 1,9$ лет.

По данным эндоскопического исследования нами установлено, что среди обследованных пациентов преобладали больные НЭРБ (рис. 1).

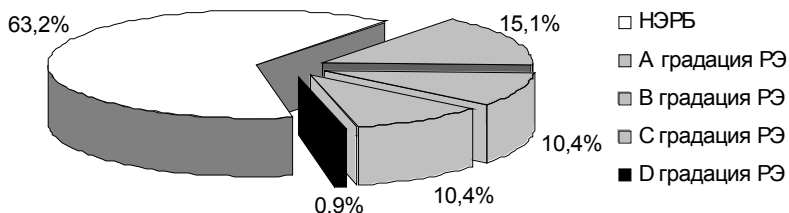


Рис. 1. Распределение больных в зависимости от степени тяжести РЭ.

У больных НЭРБ и легкой формой ЭРБ (РЭ А) в структуре клинических проявлений преобладали типичные симптомы. В тоже время экстрапищеводные клинические проявления наиболее часто встречались у больных с РЭ, чем с НЭРБ, их частота увеличивалась по мере прогрессирования эрозивных поражений слизистой оболочки пищевода (рис. 2).

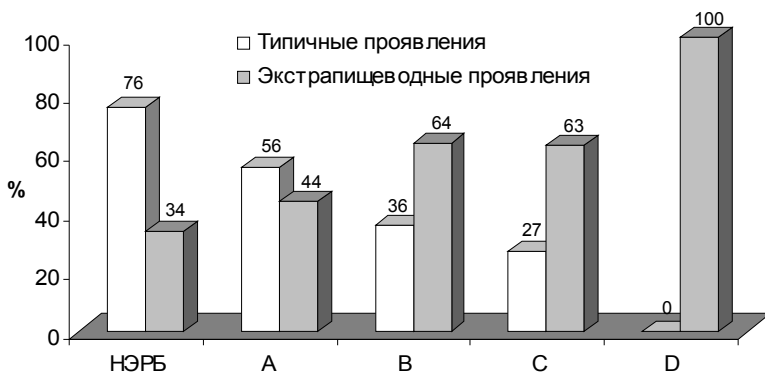


Рис. 2. Характеристика клинических проявлений в зависимости от формы ГЭРБ.

По данным стационарной манометрии пищевода у больных ЭРБ отмечается статистически значимое ($p < 0,0001$) уменьшение общей длины НПС в сравнении с контрольной группой ($31,4 \pm 1,2$ мм против $39,4 \pm 1,8$ мм). У пациентов с НЭРБ укорочение общей длины НПС ($38,1 \pm 0,9$ мм) в сравнении с контрольной группой оказалось статистически незначимым ($p > 0,05$).

Наибольшее укорочение НПС было выявлено у пациентов С-D градации РЭ (табл. 1). При сравнении длины НПС в группах типичных и экстрапищеводных клинических проявлений выяснилось, что укорочения абдоминального отдела НПС свойственно обеим группам больных ГЭРБ ($p < 0,0001$), но более выражено в группе с атипичными проявлениями ($5,4 \pm 1,6$ мм). У пациентов с экстрапищеводными проявлениями выраженное укорочение абдоминального отдела НПС было выявлено у больных с рефлюкс-ларингитом и дентальными эрозиями – $4,9 \pm 1,5$ мм и $6,0 \pm 2,9$ мм соответственно.

Таблица 1

Показатели общей длины, абдоминального и торакального отделов НПС у больных с эрозивной формой ГЭРБ в зависимости от степени градации РЭ

Группы	Длина НПС, мм		
	общая	Абдоминального отдела	Грудного отдела
А (n=16)	36,9 ± 2,0	10,3 ± 1,8 ^{^^}	27,2 ± 2,6
В (n=11)	32,9 ± 1,5 ^{^^}	10,3 ± 1,4 [^]	21,8 ± 1,8
С-D (n=12)	27,5 ± 1,3* •	4,5 ± 1,3* **	23,0 ± 1,5
Контрольная группа (n=20)	39,6 ± 2,1	17,2 ± 1,3	22,3 ± 1,8

* – $p < 0,0001$ – в сравнении с контрольной группой;

** – $p < 0,0001$ – в сравнении с А и В градацией РЭ;

[^] – $p < 0,002$ – в сравнении с контрольной группой;

^{^^} – $p < 0,05$ – в сравнении с контрольной группой;

• – $p < 0,05$ – в сравнении с А и В градацией РЭ.

В группе пациентов НЭРБ с экстрапищеводными проявлениями отмечено статистически значимое ($p < 0,05$) уменьшение длины абдоминального отдела НПС ($11,3 \pm 1,4$ мм), у больных с типичными проявлениями данный показатель существенно не менялся ($16,1 \pm 1,1$ мм).

Давление покоя НПС, характеризующее функциональное состояние НПС, было снижено, как у больных ЭРБ, так и пациентов НЭРБ (табл. 2).

Таблица 2

Показатели давления НПС у больных ЭРБ и НЭРБ

Группы	Давление, мм рт. ст.			
	покоя	абдоминального отдела	грудного отдела	среднее-респираторное
Больные ЭРБ (n=39)	11,3 ± 0,4*	13,9 ± 0,8*	17,2 ± 0,7	9,9 ± 0,7*
Больные НЭРБ (n=67)	14,8 ± 0,5* **	17,1 ± 0,5*	17,6 ± 0,6	12,6 ± 0,7
Контрольная группа (n=20)	19,1 ± 1,2	21,4 ± 0,9	16,5 ± 1,1	15,6 ± 1,5

* – $p < 0,001$ – в сравнении с контрольной группой;

** – $p < 0,001$ – в сравнении с больными ЭРБ.

Снижение давления покоя НПС до 10 мм рт. ст. и ниже свидетельствует о гипотонии НПС и его несостоятельности. В нашем исследовании доля пациентов с эрозивной формой ГЭРБ, у которых давление НПС ниже 10 мм рт. ст., составила 35,9%, а у пациентов НЭРБ – 8,9%.

При сопоставлении данных длины и давления НПС между мужчинами и женщинами статистически значимых отличий обнаружено не было.

В серии исследований, проведенных различными авторами, показано, что низкое давление покоя НПС является общим патофизиологическим меха-

низмом для всех форм ГЭРБ, обуславливая повышение экспозиции кислотно-содержимого в пищеводе (Frazzoni M. et al., 2006). Однако, повышение экспозиции кислого содержимого в пищеводе при различных формах ГЭРБ, вероятно имеет различную природу. Так нами установлено, что у больных с ЭРБ низкое давление покоя НПС сочетается с выраженными нарушениями структуры (уменьшение общей длины и в особенности, абдоминального отрезка). В тоже время для больных НЭРБ укорочение абдоминального отрезка НПС было свойственным преимущественно больным с экстрапищеводной симптоматикой. Укорочение общей длины НПС и снижение давления покоя сфинктера у больных ЭРБ связано так же и с тем, что в данной группе пациентов в 4 раза чаще выявлялись ГПОД, чем у больных НЭРБ. Это позволяет считать, что дисфункция НПС у больных ЭРБ является следствием врожденной или приобретенной аномалии его структуры (Iwakiri K. et al., 2004). Механизм, приводящий к низкому давлению НПС не известен. Возможно, что снижение давления сфинктера является вторичным в ответ на первичный процесс миогенного или нейрогенного повреждения структуры мышц. Так, существуют экспериментальные доказательства первичного кислотоиндуцированного повреждения мышечных волокон НПС с вторичным снижением его давления покоя (Eastwood G.L. et al., 2004). В тоже время заживление РЭ вследствие монотерапии омепразолом не приводит к повышению давления НПС, что свидетельствует о перманентном и необратимом характере повреждений мышечных структур НПС (Iwakiri K. et al., 2004). У подавляющего количества больных НЭРБ (за исключением подгруппы больных с экстрапищеводными проявлениями) повышение количества рефлюксов, вероятно, определяется повышением частоты спонтанной релаксации сфинктера (Richter J.E., 2007), а не аномалиями его структуры.

У больных ЭРБ отмечается статистически значимое ($p < 0,0001$) снижение амплитуды, увеличение продолжительности и снижение скорости распространения перистальтических сокращений в срединном и дистальном отделе пищевода (табл. 3). С увеличением градации РЭ отмечается снижение показателей амплитуды перистальтических волн в сравнении с контрольной группой на всем протяжении пищевода (В ($p < 0,05$) и С-D градации РЭ ($p < 0,002$)).

У больных НЭРБ практически все показатели моторики тела пищевода в различных его отделах не отличались от показателей здоровых лиц, за исключением продолжительности сокращений в средней части и скорости распространения перистальтической волны. При этом у 48,7% ЭРБ пациентов уровень давления в нижней трети пищевода был ниже 30 мм рт. ст., что свидетельствует о нарушении сократительной функции пищевода и его гипотензии, а у пациентов НЭРБ данный показатель составил 14,9%.

В группе больных ЭРБ наиболее значительное снижение амплитуды перистальтических волн было отмечено у пациентов с легочными проявлениями ($25,7 \pm 2,0$ мм рт. ст.), рефлюкс-ларингитом ($27,3 \pm 2,2$ мм рт. ст.) и дентальными эрозиями ($27,9 \pm 3,4$ мм рт. ст.). Доля пациентов, имеющих давление ниже 30 мм рт. ст. в подгруппе больных с рефлюкс-ларингитом составила

41,6%, легочных проявлений ГЭРБ – 50%, дентальных эрозий – 50%, НКБГ – 33,3%, в то время как в группе с типичными проявлениями заболевания – 25%.

Таблица 3

Параметры моторики пищевода (на уровне верхней, средней и нижней трети его тела) у больных НЭРБ и ЭРБ

Показатели моторики пищевода	Больные НЭРБ (n=67)	Больные ЭРБ (n=39)	Контрольная группа (n=20)
Амплитуда сокращений (мм рт. ст.):			
проксимальная	34,1 ± 1,6	30,1 ± 1,5	34,9 ± 2,4
средняя	38,4 ± 1,5	28,7 ± 1,7*	42,7 ± 3,1
дистальная	44,1 ± 2,2	32,1 ± 1,6*	47,3 ± 3,7
Продолжительность сокращений (с)			
проксимальная	7,5 ± 0,3	7,6 ± 0,5	6,7 ± 0,6
средняя	7,8 ± 0,4**	7,5 ± 0,4^	6,0 ± 0,5
дистальная	7,4 ± 0,4^	7,8 ± 0,4**	5,9 ± 0,5
Скорость распространения перистальтической волны (см/с)	2,4 ± 0,1*	2,2 ± 0,2*	3,5 ± 0,2

* – $p < 0,001$ – в сравнении с контрольной группой;

** – $p < 0,01$ – в сравнении с контрольной группой;

^ – $p < 0,03$ – в сравнении с контрольной группой.

Анализ функциональных показателей моторики тела пищевода показал статистически значимое ($p < 0,001$) снижение доли перистальтических сокращений у больных ЭРБ ($p < 0,03$) и НЭРБ ($p < 0,002$) и увеличение доли ретроградных сокращений у больных с эрозивной формой по сравнению с контрольной группой (табл. 4).

Таблица 4

Распределение различных типов мышечных сокращений пищевода у больных ЭРБ и НЭРБ в сравнении с контрольной группой (%)

Тип сокращений	Больные НЭРБ (n=67)	Больные ЭРБ (n=39)	Контрольная группа (n=20)
Перистальтические	37,7 ± 2,8* ^	27,6 ± 2,9*	55,8 ± 4,8
Одновременные	14,5 ± 1,9	19,8 ± 3,3	11,3 ± 2,1
Ретроградные	23,9 ± 2,1^	29,2 ± 3,7**	16,7 ± 2,5
Непередающиеся	29,7 ± 2,7	27,4 ± 3,6	20,2 ± 3,4

* – $p < 0,002$ – в сравнении с контрольной группой;

** – $p < 0,03$ – в сравнении с контрольной группой;

^ – $p < 0,01$ – в сравнении с больными ЭРБ.

Выявлено также статистически значимое ($p < 0,001$) снижение доли волн с нормальной морфологией пиков сокращений в группе больных с ЭРБ, при

этом увеличилась доля 2-х пиковых волн. Дисфункцию перистальтики пищевода характеризует также увеличение доли мультипиковых сокращений ($p < 0,03$) и доли низкоамплитудных волн ($p < 0,001$) в обсуждаемой группе больных, а также появление небольшого количества высокоамплитудных волн. Повышение частоты мультипиковых волн было выявлено у больных В градации РЭ ($7,5 \pm 2,7\%$) и у пациентов с С-D градацией ($9,4 \pm 2,6\%$), у пациентов А градации этот показатель не выходил за пределы нормы ($3,3 \pm 1,5\%$). Высокоамплитудные волны были зарегистрированы у пациентов В градации РЭ ($0,3 \pm 0,3\%$). Необходимо отметить, что доля низкоамплитудных волн составила в группе пациентов С-D градации РЭ – $66,7\%$, в то время как у пациентов с А градацией только $43,8\%$. При анализе морфологии пищеводных сокращений в группе пациентов с типичными и атипичными проявлениями доля нормальных волн была статистически значимо ниже ($p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой. Количество же мультипиковых сокращений ($8,7 \pm 1,6\%$) было выше в группе больных с атипичными проявлениями ($p < 0,05$) по сравнению со здоровыми добровольцами и группой с типичными проявлениями заболевания ($3,7 \pm 1,3\%$).

У пациентов НЭРБ мы обнаружили нарушение волновой характеристики сокращений пищевода в виде статистически значимого уменьшения доли перистальтических волн ($p < 0,002$) по сравнению с контрольной группой ($37,7 \pm 2,8\%$ против $55,8 \pm 4,8\%$). Так же отмечается снижение доли нормальных волн ($32,9 \pm 2,5\%$, в контроле – $51,9 \pm 4,9\%$) и увеличение доли низкоамплитудных волновых сокращений ($35,3 \pm 3,2\%$, в контроле – $12,2 \pm 3,4\%$) ($p < 0,001$). Больные НЭРБ с атипичными проявлениями имели более выраженные нарушения морфологии волновых сокращений, как по сравнению с группой контроля, так и по сравнению с группой пациентов с типичными проявлениями. Увеличение количества низкоамплитудных волн свидетельствует о гипотонии и неэффективной моторике пищевода.

Итак, выявленные нами нарушения моторики тела пищевода при обеих формах ГЭРБ укладываются в современное понятие неэффективной пищеводной моторики (НПМ), предложенное для обозначения нарушений перистальтики, выявляемых при манометрических исследованиях. НПМ квалифицируется наличием амплитуды перистальтических сокращений в дистальном отделе пищевода < 30 мм рт. ст. или непереходящими на любое расстояние проксимальными сокращениями пищевода (Leite L.P. et al., 1997). Известно также, что НПМ является распространенным явлением среди больных РЭ и в особенности при экстрапищеводных проявлениях (Fouad Y.M. et al., 1999; Diener U. et al., 2001; Ho S.C. et al., 2002). Патофизиология НПМ не понятна и естественное течение этого расстройства не выяснено до сих пор. Наибольшее количество работ связывают развитие этого феномена как вторичное событие после острого РЭ (Zhang X. et al., 2005) с развитием нарушений холинергической иннервации (Phaosawasdi K. et al., 1981). Однако существуют исследования, в которых эта точка зрения не подтверждается, и НПМ рассматривается как первичный феномен (Timmer R. et al., 1994). Это вполне

объясняет наличие этого феномена преимущественно у больных с ЭРБ в нашем исследовании, и частично – у больных НЭРБ. Более того, у здоровых людей также иногда обнаруживается этот феномен (Simren M. et al., 2003). В нескольких исследованиях показано, что НПМ может быть причиной увеличения времени контакта кислого содержимого со слизистой оболочкой пищевода за счет задержки клиренса пищевода после случившегося эпизода ГЭР (Leite L.P. et al., 1997; Ho S.C. et al., 2002). Fornari F. и соавт. (2007) установили, что неэффективный клиренс и повышение экспозиции кислого содержимого в просвете пищевода возможно у больных с тяжелыми формами РЭ и выраженной НПМ. Некоторые исследователи полагают, что феномен НПМ является маркером экстрапищеводных проявлений (Knight R.E. et al., 2000; Dekel R. et al., 2003). Lemme E.M. и соавт. (2005) полагают, что у больных НЭРБ наличие этого феномена не вызывает существенных нарушений клиренса пищевода, а у больных ЭРБ этот феномен является одним из ответственных за развитие пролонгированной экспозиции кислого содержимого в пищеводе.

В группе больных ЭРБ отмечается статистически значимое ($p < 0,002$) снижение длины ВПС по сравнению с контрольной группой ($25,5 \pm 0,9$ мм и $29,7 \pm 0,2$ мм соответственно). Укорочение длины сфинктера носило статистически значимый характер в группах больных В градации РЭ ($p < 0,01$) и С-D степенью тяжести РЭ ($p < 0,001$) в сравнении с контрольной группой. В группе с экстрапищеводными проявлениями заболевания снижение длины ВПС составило $23,9 \pm 1,0$ мм, укорочение было статистически значимо как по сравнению с контрольной группой, так и по сравнению с группой типичных проявлений ($p < 0,001$ и $p < 0,05$ соответственно). Давление покоя ВПС у больных ЭРБ было статистически значимо ($p < 0,05$) ниже, по сравнению с контрольной группой ($24,3 \pm 1,2$ мм рт. ст. против $29,7 \pm 1,3$ мм рт. ст. соответственно).

У пациентов НЭРБ с экстрапищеводными проявлениями заболевания длина ВПС была достоверно ниже аналогичного показателя у больных с типичными проявлениями, ($27,5 \pm 1,7$ мм и $32,2 \pm 0,9$ мм, соответственно, $p < 0,02$). Выраженное снижение длины ВПС отмечено у больных с рефлюкс-ларингитом ($22,3 \pm 1,8$ мм). При изучении влияния степени повреждения пищевода на показатели тонуса и релаксации ВПС выявлено, что с увеличением градации РЭ уменьшаются и показатели давления сокращения ВПС, причем в группе С-D градации РЭ отличия были статистически значимыми ($p < 0,02$) (табл. 5).

Из всех исследованных показателей ВПС у больных НЭРБ длительность релаксации ВПС был статистически значимо ($p < 0,001$) выше по сравнению с контрольной группой. Нами также отмечено удлинение продолжительности релаксации ВПС у пациентов с экстрапищеводными проявлениями, по сравнению с группой типичных проявлений ($p < 0,05$).

При сравнении показателей ВПС больных ЭРБ в группах с экстрапищеводными и типичными проявлениями статистически значимых изменений не выявлено.

Таблица 5

Показатели тонуса и релаксации ВПС у больных ЭРБ и НЭРБ

Группы	Давление ВПС, мм рт. ст.		Длительность релаксации, с
	сокращения	остаточное	
НЭРБ (n=67)	56,4 ± 2,5	3,8 ± 0,4	6,2 ± 0,4*
А (n=16)	45,0 ± 2,3	3,7 ± 0,6	5,8 ± 0,5*
В (n=11)	42,4 ± 2,9	4,5 ± 1,0	5,9 ± 0,6*
С-Д (n=12)	41,3 ± 1,4**	5,2 ± 1,1	8,0 ± 0,7* ^
Контроль (n=20)	51,2 ± 2,9	3,4 ± 0,3	2,8 ± 0,2

* – $p < 0,001$ – в сравнении с контрольной группы;

** – $p < 0,02$ – в сравнении с контрольной группы;

^ – $p < 0,05$ – в сравнении с группой А градации РЭ.

Несмотря на известные факты о роли ВПС в контроле различных защитных механизмов, полного понимания функции этого сфинктера до сих пор нет. По мнению исследователей роль и функция ВПС у пациентов с ГЭРБ и хроническими респираторными заболеваниями может быть предметом будущих исследований. Поскольку прямой контакт со структурами гортани и её слизистой оболочкой является основным феноменом для этих состояний, логично допустить, что давление ВПС у пациентов с отоларингологическими проявлениями ГЭРБ должно быть более низким, чем у остальных пациентов с ГЭР. В норме при внутрипищеводной манометрии в области ВПС определяется зона повышенного внутрипросветного давления, колеблющаяся в пределах 25-46 мм рт. ст. Согласно данным Patti M.G. и соавт. (1992), у больных ГЭРБ с высоким рефлюксом и бронхиальной симптоматикой давление в области ВПС значительно снижается.

У больных ЭРБ симптом изжоги лучше купировался у пациентов получавших комбинированную терапию омепразол + домперидоном, в сравнении с монотерапией омепразолом, доля пациентов с отсутствием изжоги через 4 недели лечения составила в первой группе 59,3% и во второй – 52,6%. У пациентов, получавших рабепразол в комбинации с домперидоном, доля пациентов с отсутствием изжоги составила 72,7%. Необходимо отметить, что у пациентов получавших рабепразол + домперидон, выраженность проявления изжоги уменьшалась на 2-й день лечения, и к 7 дню купировалась у 63,7% пациентов. У пациентов получавших омепразол + домперидон купировать проявление изжоги удалось на 7 день терапии только в 55,6% случаев, а получавших только омепразол – в 42,1% случаев. В группе больных НЭРБ после проведенного лечения ощущение изжоги сохранилось у 28% пациентов. Необходимо отметить, что 20% больных получавших омепразол + домперидон и 33,3% пациентов получавших только омепразол также отмечали наличие изжоги.

Расе F. и соавт. (2005) были получены результаты, которые сходны с данными, полученными нами, в части ответа пациентов на получаемую терапию. Так среднее время наступления эффекта (ослабление изжоги) было значи-

тельно короче в группе пациентов, получавших рабепразол, чем получавших омепразол (2,8±0,2 дня и 4,7±0,5 дня, соответственно, p=0,0045). Среднее время для полного исчезновения изжоги оказалось одинаковым: 7,2 и 8,4 дня, соответственно для больных, лечившихся рабепразолом и омепразолом (p=0,1342). Проявления изжоги снизились в течение первой недели терапии у 32,2% в группе больных получавших рабепразол, и у 18,9% – получавших омепразол (p=0,001), а полное исчезновение изжоги за тот же период в тех же группах больных – 50,6% и 41,2%, соответственно, p=0,0585). Авторы исследования отметили, что эффект назначения обоих ИПП был более выраженным в отношении ночных симптомов, чем дневных. В частности, в группе пациентов, получавших рабепразол в течение 7 дней, ночная изжога исчезла полностью в 53,9% случаев, омепразол – в 42,8% (p=0,0195), а дневная только в 33,9% случаев и 27,2%, соответственно, p=0,1224).

Мы склонны объяснить более быструю редукцию симптома изжоги при назначении рабепразола больным ЭРБ его фармакокинетическими свойствами. Так в двойном слепом, рандомизированном исследовании (Pantoflickova D. et. al., 2003) установлено более быстрое начало действия рабепразола, чем лансопразола, пантопразола и омепразола при их приеме здоровыми добровольцами. Наше исследование указывает на меньшую эффективность терапии в части купирования клинических проявлений у пациентов НЭРБ по сравнению с пациентами ЭРБ.

Высокая клиническая эффективность проводимой терапии сопоставима с положительной динамикой экспозиции кислого содержимого в просвете пищевода в процессе терапии. Мы проанализировали основные параметры суточной рН-метрии в зависимости от вида проведенной терапии. В таблице 6 отображены основные показатели суточной рН-метрии.

Таблица 6

Динамика показателей рН-метрии для кислотного рефлюкса у пациентов НЭРБ в зависимости от проводимого лечения

Показатели	Омепразол (n=15)	Омепразол + домперидон (n=10)
Количество кислотных рефлюксов	$65,2 \pm 11,4$ $30,7 \pm 8,6^{\wedge}$	$70,7 \pm 10,3$ $25,1 \pm 7,4^{\wedge}$
% времени с рН<4,0	$5,1 \pm 1,3$ $1,5 \pm 1,0^{\wedge\wedge}$	$6,2 \pm 1,4$ $1,4 \pm 1,1^{\wedge}$
Индекс DeMeester	$19,6 \pm 3,6$ $4,8 \pm 1,2^*$	$22,1 \pm 4,1$ $5,3 \pm 2,9^{**}$

Примечание: в числителе до лечения, в знаменателе после

* – p < 0,001 – в сравнении с показателями до лечения;

** – p < 0,004 – в сравнении с показателями до лечения;

^ – p < 0,03 – в сравнении с показателями до лечения;

^^ – p < 0,05 – в сравнении с показателями до лечения.

При анализе показателей рН-метрии нами отмечена положительная динамика как на фоне приема омепразола и домперидона, так и при монотерапии омепразолом. Статистически значимо ($p < 0,03$) отмечается уменьшение количества кислотных рефлюксов, процента времени с $pH < 4,0$ и индекса DeMeester.

У 75% больных с бронхолегочными проявлениями после проведения терапии рабепразолом в комбинации с домперидоном, добавленных к противовоспалительной и бронхолитической терапии, отмечено уменьшение тяжести бронхиальной астмы, что коррелировало с обратным развитием индекса симптомов и улучшением показателей функционального исследования легких (пикфлоуметрии и спирографии). В группе пациентов с ЛОР-проявлениями и легочными проявлениями наиболее эффективной оказалась комбинация омепразол + домперидон, позволившая купировать данные проявления в 66,7% случаев. В группе больных получавших только омепразол проявления сохранялись в 37,4% случаев. Необходимо отметить, что у 8 больных с атипичными проявлениями и сохраняющейся симптоматикой после 4-х недельной терапии нами зафиксировано появление щелочного рефлюкса, что потребовало коррекции проводимой терапии для этих пациентов и им дополнительно были назначены обволакивающие средства. Нами выявлено, что 75% пациентов с сохраняющейся симптоматикой имеют ГПОД. Следует отметить, что многие исследователи при оценке эффективности терапии ингибиторами протонной помпы (ИПП) на экстрапищеводные проявления ГЭРБ отмечают высокую вариабельность ответа пациентов. В двух системных обзорах Wang W.H. и соавт. (2005) и Chang A.B. и соавт. (2005) доказано преимущество ИПП над плацебо в купировании синдрома НКБГ. Однако, в этих обзорах не подтверждена высокая эффективность кислотосупрессивной терапии в отношении таких экстрапищеводных проявлений ГЭРБ, как хронический кашель, астма, или ЛОР-патологии (Chang A.B. et al., 2005; Gibson P.G. et al., 2003; Qadeer M.A. et al., 2006). В этой связи представлял интерес оценить вклад прокинетики в комбинированной терапии больных ГЭРБ. Параметры давления НПС у пациентов ЭРБ после 4-х недельной терапии оказались статистически значимо выше, в сравнении с показателями до лечения. Наиболее значимым ($p < 0,05$) оказалось повышение давления покоя НПС и давления в абдоминальном отрезке сфинктера.

Сравнительный анализ влияния разных схем лечения в зависимости от градации РЭ показал, что во всех случаях применения лекарственных препаратов отмечается улучшение показателя давления покоя НПС (табл. 7).

У пациентов А градации РЭ давление абдоминального отдела НПС статистически значимо ($p < 0,01$) увеличилось при использовании комбинации омепразол + домперидон (до лечения $14,3 \pm 1,5$ мм рт. ст., после $17,2 \pm 1,5$ мм рт. ст.). Так же отмечается увеличение абдоминального давления у пациентов В градации РЭ при использовании комбинации рабепразол + домперидон.

Необходимо отметить, что у пациентов С-D градации показатель абдоминального давления практически не менялся на фоне лечебных мероприятий.

В группе пациентов с типичными проявлениями ЭРБ рост давления покоя и абдоминального давления обусловлен назначением комбинации омепразол + домперидон ($16,3 \pm 0,9$ мм рт. ст. и $17,8 \pm 1,5$ мм рт. ст. соответственно), изменения при этой комбинации носят статистически значимый характер ($p < 0,05$).

Таблица 7

Динамика давления покоя НПС (мм рт. ст.) до и после лечения в зависимости от комбинации препаратов

Комбинация препаратов	Градация РЭ		
	А	В	С-D
Омепразол	$11,2 \pm 1,2$ $14,2 \pm 1,3$		
Омепразол + домперидон	$11,8 \pm 1,1$ $15,1 \pm 0,9^*$	$11,0 \pm 1,7$ $14,1 \pm 1,6$	$10,1 \pm 2,0$ $13,1 \pm 2,3$
Рабепразол + домперидон		$11,7 \pm 1,8$ $14,5 \pm 1,5$	$10,4 \pm 1,7$ $13,0 \pm 2,0$

Примечание: в числителе до лечения, в знаменателе после

* – $p < 0,05$ – в сравнении с показателями до лечения.

В группах пациентов А и В градации РЭ после проведенного лечения мы отметили тенденцию к улучшению параметров моторики, повысилась амплитуда сокращений на всем протяжении пищевода, увеличилась скорость распространения перистальтической волны (у пациентов А градации, $p < 0,03$). Наиболее значительных успехов в лечении удалось достичь у пациентов С-D градации РЭ. У данной категории больных статистически значимо ($p < 0,03$) повысилась амплитуда в дистальной его части. Продолжительность сокращения также имеет тенденцию к уменьшению, но статистически значимых значений мы не отметили. Скорость распространения перистальтической волны статистически значимо ($p < 0,03$) увеличилась после проведенной терапии.

При этом у пациентов НЭРБ, получавших как омепразол, так и омепразол + домперидон после лечения мы отметили тенденцию к улучшению показателей, при отсутствии статистически значимых различий.

В группе больных ЭРБ после лечения отмечается статистически значимое ($p < 0,005$) улучшение волновой характеристики сокращений пищевода в виде увеличения доли перистальтических волн и снижении числа ретроградных волн.

В группе пациентов НЭРБ с типичными проявлениями мы отмечаем статистически значимое ($p < 0,05$) увеличение доли перистальтических волн (до лечения $37,4 \pm 3,6\%$ и после лечения $47,9 \pm 2,9\%$). Необходимо отметить, что у пациентов с НКБГ отмечается нормализация перистальтических волн в 75% случаев, у пациентов с ЛОР-проявлениями в 50% и в 50% случаев у пациентов с легочными проявлениями, в то время как у пациентов со стоматологическими проявлениями нормализация показателей волновой характеристики

пищеводных сокращений удалось достигнуть только в 33,3% случаев. Так же, отмечается статистически значимое увеличение доли волн с нормальной морфологией и уменьшение низкоамплитудных волн ($p < 0,03$ и $p < 0,05$ соответственно). Также мы отмечаем уменьшение мультипиковых сокращений, которые пришли к нормальным показателям и отсутствие, после проведенного лечения, высокоамплитудных волн.

В группе больных НЭРБ с типичными проявлениями отмечается уменьшение остаточного давления и уменьшение длительности релаксации ВПС, при этом давление покоя ВПС существенно не менялось. Необходимо отметить, что уменьшение длительности релаксации статистически значимо ($p < 0,05$) зафиксировано как в группе пациентов с атипичными, так и типичными проявлениями.

Наше исследование показало, что НЭРБ клинически может протекать также тяжело, как и ЭРБ. Назначение ИПП в комбинации с прокинетику способствует улучшению и восстановлению нормальной моторики пищевода как у пациентов с типичными, так и атипичными проявлениями ГЭРБ. Ранее исследованиями у больных ГЭРБ показан эффект холинергической стимуляции моторики пищевода (Castell D.O., 1986; Humphries T.J., Castell D.O., 1981). Некоторые прокинетики продемонстрировали способность увеличивать амплитуду первичных и вторичных перистальтических пищеводных сокращений, вероятно, посредством не прямой холинергической стимуляции (Kim Y.S. et al., 2005). Домперидон повышает тонус НПС, стимулирует сократительную активность желудка, ускоряет его опорожнение, улучшает координацию между сокращениями антрального отдела желудка и двенадцатиперстной кишки (антродуоденальную координацию), которая играет важную роль в обеспечении нормальной эвакуации из желудка и в предупреждении дуоденогастрального рефлюкса (Eyre-Brook I.A., 1984).

Таким образом, включение в терапию ИПП прокинетики домперидона позволило оптимизировать терапию больных ГЭРБ, у которых происхождение симптомов и их обратная редукция в существенной мере зависит от корригирующего влияния терапии на состояние пищеводной моторики.

ВЫВОДЫ:

1. Низкое давление покоя НПС является патогенетическим маркером обеих форм ГЭРБ и сопровождается увеличением экспозиции кислого содержимого желудка в просвете пищевода; у больных ЭРБ дисфункция сфинктера сопряжена с нарушениями его анатомической протяженности и наличием ГПОД и наиболее значима при тяжелых формах РЭ; у больных НЭРБ нарушение функции НПС является менее выраженным в сравнении со здоровыми людьми и больными ЭРБ и существенно только больным с экстрапищеводными проявлениями заболевания.
2. У больных ЭРБ примерно в половине случаев (преимущественно при развитии экстрапищеводных проявлений) отмечается феномен неэффективной моторики пищевода (снижения амплитуды сокращений

ниже 30 мм рт. ст. в дистальном отделе пищевода, а также непередающимися сокращениями – в проксимальном), у больных НЭРБ неэффективная моторика пищевода отмечена примерно в 15% случаев.

3. У пациентов с ЭРБ дисфункция ВПС сочетается со снижением длины сфинктера, и наиболее выражена при тяжелых формах РЭ и у больных с экстрапищеводными проявлениями заболевания, у больных НЭРБ эта дисфункция минимальна и свойственна больным с преимущественно экстрапищеводными клиническими проявлениями.
4. Комбинированная терапия, включающая назначение ингибитора протонной помпы и прокинетики, является оптимальной для больных обеими формами ГЭРБ; ее эффективность снижается при наличии ГПОД и экстрапищеводных клинических проявлений.
5. У больных НЭРБ с типичной симптоматикой клиническая эффективность терапии ниже, чем у больных ЭРБ, что предполагает наличие патогенетических различий в происхождении симптомов, не корригируемых существующими средствами терапии.
6. Высокая клиническая эффективность комбинированной терапии больных ГЭРБ обусловлена снижением экспозиции кислого рефлюксата в просвете пищевода и нормализацией показателей его моторики.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ:

1. Внутрипищеводная 24-часовая рН-метрия рекомендована всем больным с типичными или экстрапищеводными симптомами для диагностики НЭРБ в случае, если эндоскопия не выявила изменений слизистой оболочки пищевода.
2. Рекомендуется проводить внутрипищеводную манометрию с целью выявления нарушений моторики пищевода при обнаружении резистентности к терапии ингибиторами протонной помпы.
3. Рекомендуем оптимизировать терапию обеих форм ГЭРБ применением ингибиторов протонной помпы в комбинации с домперидоном в целях преодоления резистентности и при наличии экстрапищеводных проявлений заболевания.

РАБОТЫ, ОПУБЛИКОВАННЫЕ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. Диагностика внепищеводных (атипичных) проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2002. – Т. XII, № 5 (приложение № 17). – С. 10. (соавт. Пасечников В.Д., Ивахненко О.И., Слинко Е.Н., Ивахненко Л.И., Позднякова О.Ю., Выскребенцева С.А.)
2. Диагностика гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, протекающей с щелочным рефлюксом // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2002. – Т. XII, № 5 (приложение № 17). – С. 10. (соавт. Пасечников В.Д., Ивахненко О.И., Слинко Е.Н., Ивахненко Л.И., Позднякова О.Ю., Выскребенцева С.А.)

3. Диагностика моторных нарушений желудка и пищевода у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2002. – Т. XII, № 5 (приложение № 17). – С. 10. (соавт. Пасечников В.Д., Выскребенцева С.А., Позднякова О.Ю., Коломийцева Г.В.)
4. Состояние моторной функции пищевода и желудка у больных ГЭРБ, протекающей с поражением ЛОР-органов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2003. – Т. XIII, №5 (приложение № 21). – С. 12. (соавт. Пасечников В.Д., Выскребенцева С.А., Перекалина М.В., Позднякова О.Ю.)
5. Патология сердечно-сосудистой системы при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2003. – Т. XIII, №5 (приложение № 21). – С. 12. (соавт. Пасечников В.Д., Выскребенцева С.А., Перекалина М.В., Позднякова О.Ю.)
6. Are motor disorders severer in patients with non-typical GERD symptoms? // Gut. – 2003. – Vol. 52. – Suppl. VI. – A 125 (Passetchnikov V.D., Perekalina M.V., Vyskrebentseva S.A., Ivahnenko O.I.)
7. Диагностика внепищеводных проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Российский медицинский журнал. – 2004. – №3. – С. 15-19. (соавт. Ковалева Н.А., Пасечников В.Д., Выскребенцева С.А., Суханова Т.К., Ивахненко О.И.)
8. Клинико-патогенетическая характеристика экстрапищеводных проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, развивающихся во время сна // Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Гастроэнтерология Юга России. Естественные науки. – Ростов-на-Дону, 2005. – С. 27-30. (соавт. Ковалева Н.А., Малахова Т.В., Выскребенцева С.А., Перекалина М.В., Пасечников Д.В., Коломийцева М.А., Ковтуненко С.Б., Сойхер М.И., Пасечников В.Д.)
9. Моторная дисфункция верхнего пищеводного сфинктера у больных с атипичными комбинированными проявлениями гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2005. – Т. XV, №5 (приложение № 26). – С. 5. (соавт. Выскребенцева С.А., Пасечников В.Д.)
10. Моторная дисфункция нижнего пищеводного сфинктера у больных с атипичными комбинированными проявлениями гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2005. – Т. XV, №5 (приложение № 26). – С. 5. (соавт. Выскребенцева С.А., Пасечников В.Д.)
11. Моторная дисфункция пищевода у больных с типичными и атипичными проявлениями гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) // Материалы 5-го Славяно-Балтийского научного форума «Санкт-Петербург – Гастро-2003». – Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – Санкт-

- Петербург, 2003. – № 2-3. – С. 129. (соавт. Пасечников В.Д., Перекалина М.В., Выскребенцева С.А., Ивахненко О.И.)
12. Диагностика кардиальных и некардиальных проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Материалы 5-го Славяно-Балтийского научного форума «Санкт-Петербург – Гастро-2003». – Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – Санкт-Петербург, 2003. – № 2-3. – С. 129. (соавт. Пасечников В.Д., Позднякова О.Ю., Суханова Т.К., Перекалина М.В.)
 13. Эффективность применения комбинации фамотидина и мотилиума у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, проявляющейся болью в грудной клетке // Материалы Всероссийской научно-практической конференции хирургов, посвященной 200-летию Кавказских Минеральных Вод. – Кисловодск, 2003. – С. 94. (соавт. Позднякова О.Ю., Выскребенцева С.А., Перекалина М.В., Коломийцева Г.В., Пасечников В.Д.)
 14. Ключи к выбору оптимального препарата для терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Альманах Гастроэнтерология 2004. Сборник рецензированных статей и тезисов к республиканскому семинару «Достижения гастроэнтерологии – в практику». – Минск, 2004. – С. 106-112. (соавт. Пасечников В.Д., Выскребенцева С.А.)
 15. Correlation between gastroesophageal reflux and chronic inflammatory disorders of the larynx // Journal of clinical gastroenterology. – 2004. – Vol. 38, № 2. – P. 174. (Passetchnikov V., Perekalina M., Vyskrebentseva S., Ivahnenko O.)

Алфёров Владимир Валентинович

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

ЛР № 020326 от 20 января 1997 г.

Сдано в набор 00.04.08. Подписано в печать 00.04.08. Формат 60×84^{1/16}.
Бумага типогр. №2. Печать офсетная. Гарнитура офсетная. Усл. Печ. 1,0.
Уч.-изд. л. 1,2. Заказ 1870. Тираж 100 экз.

**Ставропольская государственная медицинская академия,
355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310.**