

На правах рукописи

ПАСЕЧНИКОВ Дмитрий Викторович

**ДИСФУНКЦИЯ АВТОНОМНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ И СОСТОЯ-
НИЕ МОТОРИКИ ПИЩЕВОДА И ЖЕЛУДКА У БОЛЬНЫХ ГАСТРО-
ЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЮ**

14.01.04 – внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Ставрополь – 2010

Работа выполнена в ГОУ ВПО «Ставропольская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения социального развития»

Научный руководитель доктор медицинских наук
Булгаков Сергей Александрович

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор
Калинин Андрей Викторович,
доктор медицинских наук, профессор
Ткачев Александр Васильевич

Ведущая организация: Московский государственный медико-стоматологический университет

Защита состоится « ___ » _____ 2010 г. в ___ часов на заседании диссертационного совета Д 208.098.01 при ГОУ ВПО «Ставропольская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения и социального развития» (355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ГОУ ВПО «Ставропольская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения и социального развития».

Автореферат разослан « ___ » _____ 2010 г.

Учёный секретарь
диссертационного совета
Д 208.098.01
доктор медицинских наук, профессор

А.С. Калмыкова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. По современным представлениям ГЭРБ рассматривается как многофакторное заболевание, при котором у некоторых пациентов нарушение моторики пищевода и желудка является следствием дисфункции автономной нервной системы – АНС, проявляющейся значительным снижением симпатической и увеличением парасимпатической функции (Cunningham и соавт., 2001; Lee и соавт., 2005; Chen и соавт., 2006). Ведущее место в патогенезе ГЭРБ занимает нарушение функции антирефлюксного барьера, которое может возникать вследствие первичного снижения тонуса нижнего пищеводного сфинктера (НПС), увеличения числа его спонтанных расслаблений, структурных изменений НПС, например, при сопутствующей грыже пищеводного отверстия диафрагмы. (Пасечников В.Д. и соавт., 2005, 2006, 2008; Tack, 2007). Известно, что перистальтические сокращения скелетной мускулатуры пищевода являются следствием последовательной активации нейронов на уровне ядра (*nucleus ambiguus*) блуждающего нерва, а гладкой мускулатуры – активацией нейронов на уровне ядра (*dorsomotor nucleus*) блуждающего нерва и на уровне межмышечного сплетения Ауэрбаха (Mittal и Bhalla, 2004; Goyal и Chaudhury, 2008). Пищеводная перистальтика играет ключевую роль в обеспечении клиренса пищевода посредством эвакуации рефлюксата из его просвета. Для обеспечения эффективно клиренса амплитуда сокращений пищевода должна приближаться к 30 мм рт.ст., что позволяет обеспечивать эвакуацию жидкого содержимого из просвета (Richter и соавт., 1987; Goyal и Chaudhury, 2008). Следует отметить, что взаимосвязь между дисбалансом АНС и нарушениями моторики пищевода у больных ГЭРБ практически не исследована. Предполагается о связи между дисфункцией АНС и развитием ГЭРБ основывается на единичных исследованиях, рассматривающих механизм возникновения гастроэзофагеальных рефлюксов (ГЭР) как следствие преходящих расслаблений НПС. (ПР-НПС) (Babaei и соавт., 2008). Установлено, что ПРНПС развиваются вследствие воздействия эфферентных сигналов, исходящих из сенсорных ядер продолговатого мозга, которые в свою очередь, активируются афферентными стимулами, приходящими из межмышечного сплетения фундального отдела желудка (Mittal и соавт., 1995). Предполагается, что дисфункция АНС (снижение активности симпатического отдела) является причиной нарушений функционирования внутреннего ингибиторного рефлекса, приводящих к расстройствам аккомодации фундального отдела и задержке опорожнения желудка, что в свою очередь, обуславливает увеличение ПРНПС и ГЭР (Camro и соавт., 2001). Примерно у 50% пациентов ГЭРБ отмечается замедление клиренса пищевода, и его эффективная перистальтика является критическим фактором для обеспечения этой функции (Tack, 2007). Известно, что нарушение первичной перистальтики, включая снижение амплитуды сокращений, в значительной мере присуще большинству больных ГЭРБ, увеличиваясь с тяжестью рефлюкс-эзофагита (Kahrilas и соавт., 1986). Исследо-

ваниями, проведенными у здоровых лиц, и у больных ГЭРБ, установлено, что первичная перистальтика пищевода, инициируемая центральными и периферическими механизмами, играет более значимую роль в обеспечения эффективного клиренса просвета пищевода от рефлюксата, чем вторичная (Anggiansah и соавт., 1994). Вторичная перистальтика, напротив, обеспечивает клиренс пищевода, во время сна, при котором существенно редуцируется уровень первичной перистальтики (Task, 2007). Установлено, что вторичная перистальтика инициируется растяжением пищевода воздухом или жидкостью; ее функционирование нарушено у пациентов ГЭРБ независимо от ее формы (Schoeman и Holloway, 1995). У пациентов с ГЭРБ вторичная перистальтика может быть нарушена, а первичная – не изменена. До сих пор не выяснено, действительно ли, нарушение перистальтической функции пищевода у больных ГЭРБ является первичным расстройством, или же вторичным – вследствие повторных повреждений, вызванных воздействием соляной кислоты. Также остается неясным вопросом, являются ли первичные и вторичные нарушения перистальтической функции пищевода следствием расстройств центрального генеза или же возникает вследствие дисфункции АНС? Моторика желудка в физиологических условиях тесно связана с активностью АНС. Так, амплитуда медленных волн желудка с частотой 3 импульса в минуту (нормогастрия) отражает ритмический характер моторной функции желудка, а его эвакуаторная функция коррелирует с нормогастрией (Urata и соавт., 2006). В то же время установлено, что у больных ГЭРБ на фоне дисфункции АНС снижается частота и амплитуда медленных волн, и что немаловажно, это изменение миоэлектрической активности желудка сопровождается развитием дизритмии – бради- и тахигастрии, задержкой опорожнения желудка, развитием ПРНПС и ГЭР (Urata и соавт., 2006). Следует сказать, что существует и противоположное мнение. Так, Jackson и соавт. (2000) сравнили две группы пациентов с симптомами ГЭРБ: имевших и не имевших в качестве сопутствующего заболевания сахарный диабет (СД). У больных с СД, имевших симптомы ГЭРБ, обнаруживалась нормальные показатели pH-метрии на фоне выраженной дисфункции автономной нервной системы. У больных без СД, имевшая повышенная экспозиция кислоты в пищеводе без нарушений функции АНС. Таким образом, нарушение моторики пищевода и желудка, в том числе и за счет нарушений функций симпатической и парасимпатической нервных систем, можно рассматривать как один из важных факторов развития ГЭРБ.

Актуальность данного исследования предопределена отсутствием данных о взаимосвязи между нарушениями моторики пищевода и желудка с дисфункцией АНС у данной категории пациентов. Следует отметить, что немногочисленные представленные по этому разделу исследования проведены в основном в небольших по количеству группах пациентов, результаты, полученные в них, отражают только один из исследуемых факторов (моторику пищевода или желудка, функцию АНС), а не их совокупности, зачастую

носят несопоставимый и противоречивый характер. Противоречия при анализе полученных данных по исследованию моторики пищевода и желудка, отсутствие полноценной информации о роли АНС в этих расстройствах явились побуждающим мотивом к выполнению данного исследования, предопределив его цель и задачи.

Цель исследования: определение взаимосвязи между нарушениями моторной функции пищевода и желудка и дисбалансом АНС у больных с различными формами ГЭРБ.

Задачи исследования:

1. Исследовать патологическую экспозицию кислоты у больных ГЭРБ в различных отделах пищевода методом внутрипросветной проксимальной 24-часовой рН-метрии.
2. Исследовать функциональную активность АНС у больных ГЭРБ посредством 24-часового измерения вариабельности сердечного ритма.
3. Исследовать моторную функцию пищевода у больных ГЭРБ методом внутрипросветной 24-часовой манометрии.
4. Исследовать моторную функцию желудка у больных ГЭРБ методом 24-часовой электрогастрографии.
5. Провести анализ взаимосвязи между патологической экспозицией кислоты в просвете пищевода, дисфункцией АНС, изменениями моторной функции пищевода, желудка.
6. На основе проведенного анализа разработать диагностический и лечебный алгоритм у пациентов с ГЭРБ.

Научная новизна исследования. У больных ГЭРБ на достаточном клиническом материале проведено одновременное 24-часовое исследование экспозиции кислоты в просвете пищевода, состояния АНС, моторики пищевода и желудка. Впервые перистальтическая дисфункция тела пищевода в его различных отделах оценена методом 24-часовой амбулаторной манометрии в зависимости от формы заболевания, тяжести повреждений, возрастных, половых и клинических проявлений заболевания. Впервые показана причинная связь между нарушением моторики пищевода и желудка, с одной стороны, и нарушением автономной нервной системы, с другой.

Практическая значимость работы. Выявленные связи между нарушением моторики пищевода, желудка и нарушением АНС у больных ГЭРБ позволяют выделить особую группу больных, которым необходимо назначение прокинетики в дополнение к стандартной терапии ГЭРБ ингибиторами протонной помпы.

Личный вклад автора

Автором лично проведены исследования моторики желудка и пищевода в изучаемых популяциях больных и здоровых лиц (стационарная и амбулаторная 24-часовая манометрия пищевода, 24-часовая рН-метрия и 24-часовая электрогастрография), изучена функциональная активность АНС посредством анализа вариабельности сердечного ритма. В последующем автором лично был проведен

тщательный анализ и статистическая обработка данных, полученных в ходе исследования, сделаны обоснованные выводы и практические рекомендации.

Внедрение результатов исследования. Методы 24-часовой манометрии и рН-метрии пищевода, 24-часовой электрогастрографии и оценка активности АНС посредством анализа variability сердечного ритма в течение суток внедрены в практику работы гастроэнтерологического отделения 2-ой городской клинической больницы г. Ставрополя, гастроэнтерологического отделения СККЦ СВМП. Материалы диссертации внедрены в обучение врачей-курсантов и врачей-интернов на кафедре терапии факультета последипломного и дополнительного образования, студентов кафедры пропедевтики внутренних болезней Ставропольской государственной медицинской академии.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. У больных ГЭРБ выявлена патологическая экспозиция кислоты в просвете пищевода, характеризующая нарушения основных параметров 24-часовой рН-метрии
2. Дисфункция АНС у больных ГЭРБ проявляется увеличением параметров, отражающих активацию ее симпатического (снижение парасимпатического) отдела, что свидетельствует о вагосимпатическом дисбалансе.
1. Дисфункция моторики пищевода характеризуется снижением эффективной, перистальтической функции и увеличением пропорции неэффективной сократительной деятельности, наиболее выраженными при эрозивной форме ГЭРБ, не зависимо от фазы пищеварения и положения тела пациента.
2. Нарушения моторной функции пищевода находятся в тесной обратной связи с дисфункцией АНС: с увеличением симпатической активности (снижением парасимпатической активности) отмечается снижение эффективных перистальтических сокращений пищевода.
3. Нарушение миоэлектрической функции желудка у больных ГЭРБ отмечаются в постпрандиальном периоде, и характеризуются снижением доли нормогастрии, увеличением – тахигастрии и брадигастрии.
3. Миоэлектрическая дисфункция желудка и дисфункция АНС и находятся в прямой корреляционной взаимосвязи, характеризующейся: увеличением нестабильности пейсмекера желудка (повышение коэффициента неустойчивости доминирующей частоты) на фоне повышения симпатической (снижения парасимпатической) активности.

Публикации и апробация работы

Материалы диссертации изложены в 21 научной работе, в том числе в 1 работе в журнале, рекомендованном ВАК Минобразования и науки РФ, опубликованы и обсуждены на XIV, XV, XVI Российских Гастроэнтерологических Неделях (Москва 2008, 2009, 2010). Апробация работы проведена на

совместном заседании кафедр терапии факультета последипломного образования и пропедевтики внутренних болезней ГОУ ВПО «Ставропольская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения и социального развития».

Объём и структура диссертации

Диссертация содержит 170 страниц компьютерного текста, 78 таблиц, 64 рисунка, состоит из введения, 5 глав, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 250 литературных источников, из которых 10 на русском и 240 на иностранных языках.

Диссертационное исследование выполнено на базе кафедры терапии факультета последипломного и дополнительного образования ГОУ ВПО «Ставропольская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения и социальному развития» в соответствии с планом научных исследований. Номер государственной регистрации 01201062094

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Клиническая характеристика обследованных больных

В исследование вошли 63 пациента с ГЭРБ, средний возраст которых оказался равным $40,6 \pm 1,7$ лет. Женщины составили 55,6% обследованных (35 человек) со средним возрастом $41,7 \pm 1,8$ лет, мужчины – 44,45% (28 человек), со средним возрастом $39,7 \pm 2,2$ лет. После эндоскопического исследования и проведения 24-часовой рН-метрии у 28,6% мужчин (8 человек) диагностирована НЭРБ, у 71,4% (55 человек) – эрозивная форма ГЭРБ (ЭРБ). В этой группе больных А степень рефлюкс-эзофагита (РЭ) выявлена у 35,7% (10 человек), В степень – у 10,7% (3 человека), РЭ С-D градации – у 7,1% (2 человека). У женщин НЭРБ выявлялась в 60% случаев (21 человек), А степень РЭ – в 31,4% (11 человек), В степень – в 5,7% (2 человек), рефлюкс-эзофагит С-D – в 2,9% (1 человек). Таким образом, у мужчин преобладала ЭРБ со среднетяжёлой и тяжёлой степенью РЭ, а у женщин превалировала НЭРБ и лёгкая степень РЭ.

Методы исследования

Все исследования проводились в соответствии с рекомендациями, данными в руководствах «Practical Guide to Gastrointestinal Function Testing» и «Clinical Measurement in Gastroenterology». Используя маркировочные кнопки на регистрирующем аппарате, исследуемые отмечали начало и окончание приёма пищи, время сна, а также появление симптомов (изжога, тошнота, рвота, ощущение тяжести в эпигастральной области, быстрого насыщения). Вместе с тем, пациентам рекомендовалось в дневнике отмечать время каждого эпизода и характер принимаемой пищи. Перед исследованием моторной функции и внутрипросветного рН пищевода определяли местонахождение верхнего края НПС для точного размещения манометрического катетера и рН-сенсора. Определение расположения сфинктера (расстояние от ноздрей до начала НПС) пациента проводили посредством стационарной манометрии с использованием методики открытого катетера с помощью пневмогид-

равлической капиллярной инфузионной системы фирмы «Albyn Medical» (Великобритания), соединенной датчиками с устройствами регистрации и анализа показателей. Моторная функция пищевода исследовалась посредством 24-часовой амбулаторной манометрии с помощью катетера с тремя микротрансдюсерами (Konigsberg Instruments, Pasadena, CA; США), расположенными на расстоянии 5 см друг от друга, соединенных с портативным цифровым прибором для записи параметров исследования. Дистальный микротрансдюсер манометрического катетера и рН-электрод располагали на расстоянии 5 см выше верхнего края НПС после их трансназального введения. Микротрансдюсеры манометрического катетера позволяют точно измерять изменения давления в диапазоне от -50 до 150 мм рт.ст., а их расположение (5, 10 и 15 см от верхнего края ВПС) позволяло оценивать параметры в нижней, средней и верхней третях пищевода. Перед введением манометрического катетера проводили его калибровку в диапазоне давления от 0 до +50 мм рт.ст. Экспозицию кислоты в пищеводе оценивали по параметрам 24-часового мониторинга рН в его просвете с помощью сурьмяного электрода (Synectics Medical Inc., Швеция), соединенного с портативным цифровым прибором для записи параметров исследования. Параметры 24-часовой манометрии и рН-метрии исследовались в положении стоя и лежа. Одновременно с исследованием моторной функции пищевода проводили исследование моторики желудка и функциональной активности АНС. Исследование моторной функции желудка проводили посредством 24-часовой электрогастрографии (ЭГГ). Запись параметров ЭГГ проводилась с помощью двух активных биполярных электродов и референтного электрода, соединенных с портативным цифровым прибором для записи параметров исследования. Два биполярных Ag-AgCl-электрода и референтный электрод крепились на коже в соответствии со стандартными рекомендациями. Регистрацию ЭГГ проводили в течение 24 часов. Показатели оценивали натощак, после приёма стандартного тестового завтрака (430 ккал), а также после пищевой нагрузки в течение суток. Оценке подлежали следующие параметры: % нормогастрии (% времени, при котором регулярная миоэлектрическая активность желудка не выходила за рамки диапазона 2-4 цикла/мин), % бради- и тахигастрии, соответственно, <2 и >4 циклов/мин, доминирующая частота в циклах/мин. (DF цикл/мин.), коэффициент неустойчивости доминирующей частоты (DFIC %), коэффициент мощности (KM). Для одновременной регистрации параметров манометрии, рН-метрии и ЭГГ использовали MicroDigitrapper 4Mb; Synectics Medical Inc., Швеция. Исследование активности АНС проводилось одновременно с вышеуказанными исследованиями моторики пищевода, рН, и ЭГГ посредством анализа variability сердечного ритма после регистрации ЭКГ-сигнала в течение 24-часов аппаратом CardioTens Meditech Hungary. При непрерывной записи ЭКГ детектировался каждый QRS комплекс, вычислялись интервалы (NN, normal-to-normal,), между смежными комплексами QRS, являющимися результатом

деполяризации клеток синусового узла, либо определялась частота сердечных сокращений (ЧСС). На основе анализа серии ЧСС или интервалов NN, записанных за 24 часа, были определены статистические временные показатели: стандартное отклонение NN интервалов – (SDNN), стандартное отклонение средних NN, вычисленных за короткие (5-ти минутные) промежутки времени (SDANN), среднее значение 5-минутных стандартных отклонений NN интервалов, вычисленных за 24 часа (SDNN-индекс), показатели RMSSD, NN50, pNN50, TINN. Спектральный анализ коротких фрагментов записи при исследовании ВСП предполагает выделение двух компонентов мощности спектра: низкочастотный (LF) и высокочастотный (HF), а также их соотношения LF/HF, распределение которых варьируют в связи с изменениями автономных модуляций сердечного цикла.

После 24-часовой регистрации всех параметров функции пищевода и желудка аналоговые сигналы переносились в персональный компьютер и подвергались анализу с помощью программы Multigram version 6.20B2, Synectics, Швеция.

Контрольную группу составили 20 добровольцев со средним возрастом $24,3 \pm 12,5$ лет, не имеющих в анамнезе заболеваний и хирургических вмешательств на органах желудочно-кишечного тракта.

Сравнение средних величин показателей манометрии, рН-метрии, ЭГГ, вариабельности в группах здоровых и больных ГЭРБ проводилось методом одновариантного анализа (ANOVA) с применением непараметрических и параметрических критериев. Корреляционный и регрессионный анализ проводился с использованием статистических программ SPSS 17.0. и Epi Info. Разница между сравниваемыми средними значениями оценивалась с использованием величин стандартного отклонения и считалась достоверной при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Исследование экспозиции кислоты в пищеводе

Анализ результатов 24-часовой рН-метрии показал, что у больных ГЭРБ в сравнении с группой здоровых людей отмечается повышение экспозиции кислоты в пищеводе (рис. 1.).

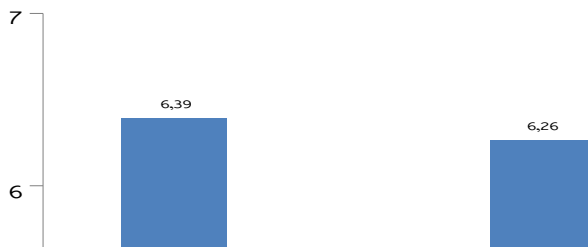


Рис.1. Показатели 24-часовой рН-метрии у больных ГЭРБ и здоровых лиц

Так, в группе больных ГЭРБ среднее значение уровня рН, а также его медиана в течение всего периода исследования, независимо от фазы пищеварительного цикла, в положении стоя были достоверно ниже, чем в группе здоровых людей. При сравнении среднего значения рН в течение суток и его медианы в группах больных, различающихся по полу, отношению к курению и употреблению алкоголя, достоверно значимых различий не получено. В группе больных ГЭРБ общее количество рефлюксов было выше, чем в контрольной группе ($139,53 \pm 23,47$ и $31,3 \pm 4,86$, $p < 0,05$, соответственно). Этот параметр также имел достоверное различие при сравнении указанных групп, если они находились в положении лежа. При сравнении указанных групп больных не было найдено статистически значимых различий в среднем значении количества рефлюксов в различные фазы пищеварительного периода (прием пищи и постпрандиальный), в положении стоя. Во время приема пищи количество рефлюксов было меньшим у мужчин, чем у женщин. Продолжительность наиболее долговременного рефлюкса была достоверно выше в группе больных ГЭРБ по сравнению с контрольной группой в вертикальном положении тела. Общее количество рефлюксов было одинаковым в группах НЭРБ и ЭРБ, курящих и некурящих, принимающих и не принимающих алкоголь. Количество патологических рефлюксов (рефлюксов, длящихся более 5 мин) было выше в группе больных ГЭРБ при сравнении с контрольной группой независимо от положения тела и фазы пищеварительного цикла; у больных, принимающих алкоголь, в сравнении с не употребляющими субъектами, особенно в постпрандиальном периоде. В этом периоде мы отметили достоверные различия при сравнении количества патологических рефлюксов у мужчин и женщин с увеличением их числа у вторых в сравнении с первыми. Не отмечено различий в количестве патологических рефлюксов у лиц, употребляющих и не употребляющих алкоголь, курящих и не курящих, имеющих ЭРБ и НЭРБ. Пропорция времени с $pH < 4$ была достоверно большей у больных ГЭРБ в сравнении с контрольной группой ($20,56 \pm 3,59$ и $2,98 \pm 0,7$, $p < 0,001$), в группе курящих, чем у не курящих пациентов, особенно в положении стоя. В этом положении было установлено достоверно значимое увеличение доли времени с $pH < 4$ при сравнении групп пациентов употребляющих и не употребляющих алкоголь ($p < 0,05$). Интегральный показатель кислотной экспозиции – индекс DeMeester был достоверно выше в группе больных ГЭРБ, чем в группе здоровых лиц ($68,37 \pm 9,33$ и $11,23 \pm 1,31$, соответственно, $p < 0,005$) в группе курящих субъектов, чем у не курящих пациентов. Проводился анализ площади под кривой эпизодов кислых рефлюксов с $pH < 4$ (рис.2). В группе больных ГЭРБ в сравнении с группой здоровых добровольцев площадь кислого рефлюкса была достоверно выше ($66,76 \pm 11,76$ и $4,64 \pm 3,26$, $p < 0,0001$) во все периоды времени регистрации, кроме постпрандиального периода. Также мы выявили увеличение этого параметра в период

приема пищи у женщин по сравнению с мужчинами. Остальные группы (курящих и не курящих, употребляющих и не употребляющих алкоголь, равно как и группы больных с ГЭРБ и НЭРБ) достоверно не отличались по этому параметру друг от друга.

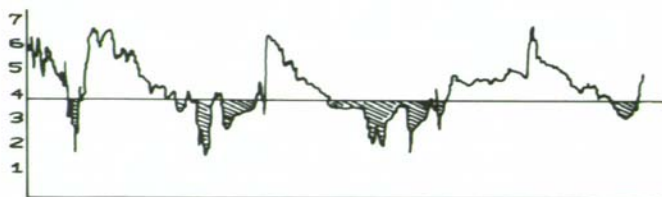


Рис.2. 24-часовая рН-грамма пациента с ГЭРБ. Область для расчета площади под кривой для кислотных рефлюксов с рН<4 показана штрихом

Площадь под кривой для рефлюксов с рН<4 рассчитывалась по формуле, где x_1 – все значения рН менее 4, а $1 \rightarrow n$ все периоды времени с рН <4.

$$\sum_{1 \rightarrow n} \frac{(\text{рН } 4 - \text{рН } x_1) (\text{единица времени})}{\text{продолжительность исследования (мин)}} \times 100$$

Таким образом, 24-часовое исследование рН в просвете пищевода показало, что у больных ГЭРБ в сравнении со здоровыми лицами отмечается высокая экспозиция кислоты, характеризующая увеличением временем контакта содержимого желудка со слизистой оболочкой пищевода.

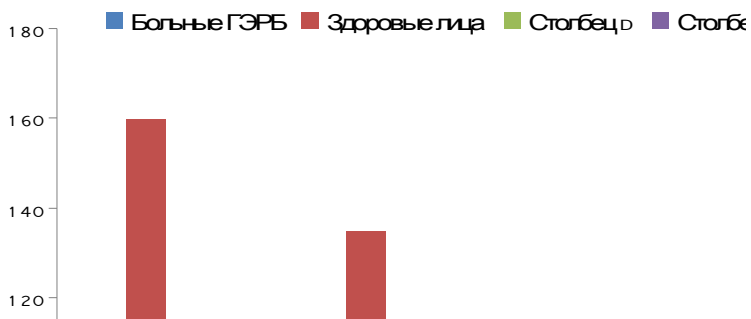
Известно, что увеличение кислотной экспозиции увеличивает риск развития симптомов, повреждений пищевода и осложнений, включая рефлюкс-эзофагит, пищевод Баррета (Orlando, 2008). Исследования установлено, что между экспозицией кислоты в пищеводе и функцией АНС имеется тесная связь. В частности, увеличение экспозиции соляной кислоты в пищеводе ассоциируют с развитием дисфункции АНС. Отмечены флюктуации парасимпатического отдела АНС во время сна, увеличивающие время кислотной экспозиции, днем – увеличение симпатической регуляции в период пробуждения ото сна (Lee и соавт., 2006). Авторы показали, что дисфункция АНС у больных ГЭРБ находится в тесной связи с циркадианными колебаниями экспозиции кислоты в пищеводе. Увеличение симпатической активности АНС в ответ на поступление (инстилляцию) кислоты в пищевод было показано Chen и Ott (2004). В исследовании Suoto и соавт. (2006) установлена корреляция между экспозицией кислоты в пищеводе и развитием variability сердечного ритма, связь между пароксизмами нарушений ритма и эпизодами рефлюкса. Было показано, что увеличение экспозиции кислоты в пищеводе приводит к увеличению симпатической активации в течение 24 часов, а применении ингибиторов протонной помпы при долговременном приеме – к купированию этих нарушений. Известно, что продолжительность кислотной экспозиции зависит не только от количества рефлюксов, рН в просвете, но и от клиренса пищевода, определяемого его моторной функцией. Поскольку моторика пищевода регулируется АНС, а повышение кислотной экспозиции может привести

к ее дисфункции, то логично предположить, что стимуляция симпатического звена воздействием рефлюксата может привести к нарушению функции пищевода и желудка. Для изучения роли этого феномена в патогенезе ГЭРБ мы провели исследование активности АНС, моторики пищевода и желудка.

Исследование активности автономной нервной системы

При анализе показателей ВСР мы особое внимание уделяли тем параметрам, которые отражали активность симпатического и парасимпатического отделов АНС. Для оценки всей ВСР чаще всего используют показатель SDNN, для оценки низкочастотных компонентов variability – показатель SDANN, высокочастотных – RMSSD. Кроме этого для оценки активности компонентов АНС используют методы спектрального анализа, дающие представление о распределении мощности в зависимости от частоты колебаний. Анализ спектральной плотности мощности (PSD) предполагает вычисление низкочастотной (LF) и высокочастотной (HF) его составляющей. Высокочастотный компонент (HF) мощности спектра отражает в основном активность парасимпатического отдела АНС, низкочастотный – активность обоих отделов АНС. Соотношение LF/HF отражает баланс между обеими компонентами (симпатическим и парасимпатическим) АНС (Kamath и Fallen, 1993).

Нами установлено, что показатель SDNN (стандартное отклонение всех интервалов R-R или N-N) был достоверно ниже в группе больных ГЭРБ в сравнении со здоровыми лицами (рис.3.). У больных ГЭРБ в сравнении со здоровыми людьми отмечались достоверно меньшие значения показателей SDANN и индекса SDNN (SDNN index). Показатель SDANN, представляет собой стандартное отклонение средних значений NN-интервалов, вычисленное по 5 минутным отрезкам в течение всей записи, служит для оценки изменений ЧСС (variability) с цикличностью более 5 минут.



Индекс SDNN является средним значением стандартных отклонений NN-интервалов, характеризует variability ЧСС с цикличностью менее 5 минут. Межинтервальные различия, помимо показателя rMSSD, выражает также показатель pNN50, характеризующий отношение смежных интервалов NN, превосходящих 50 мсек., к общему количеству всех записанных интервалов.

лов. Оба эти показателя у больных ГЭРБ были достоверно ниже значения показателей здоровых людей. Вариабельность сердечного ритма не отличалась по всем приведенным выше показателям при сравнении больных ГЭРБ различного пола, принимающих, и не принимающих алкоголь. У больных ГЭРБ в сравнении со здоровыми лицами отмечалось снижение активности низкочастотной составляющей спектральной плотности мощности (LF), составившее $1668,28 \pm 117,48 \times 10^3/\text{Hz мсек}^2$ и, $1301 \pm 200,1 \times 10^3/\text{Hz мсек}^2$ соответственно, $p < 0,05$. Показатель LF у курящих пациентов ГЭРБ был выше, чем в подгруппе некурящих $2113,78 \pm 261,19 \text{ мсек}^2 \times 10^3/\text{Hz}$ и $986,42 \pm 118,82 \text{ мсек}^2 \times 10^3/\text{Hz}$, соответственно, $p < 0,05$. Одновременно с повышением низкочастотной составляющей у больных ГЭРБ в сравнении со здоровыми лицами отмечалось снижение практически в два раза высокочастотной составляющей спектральной плотности мощности (HF) – $462,08 \pm 61,08 \text{ мсек}^2 \times 10^3/\text{Hz}$ и $992,14 \pm 130,27 \text{ мсек}^2 \times 10^3/\text{Hz}$, соответственно, $p < 0,03$). Показатель HF у курящих пациентов ГЭРБ был выше, чем в подгруппе некурящих ($895,64 \pm 118,52 \text{ мсек}^2 \times 10^3/\text{Hz}$ и $377,82 \pm 34,59 \text{ мсек}^2 \times 10^3/\text{Hz}$, соответственно, $p < 0,05$). Показатели LF и HF не отличалась по всем приведенным выше показателям при сравнении больных ГЭРБ разного пола, принимающих, и не принимающих алкоголь. Соотношение LF/HF у больных ГЭРБ достоверно превышало этот показатель в группе здоровых лиц ($3,59 \pm 1,4$ и $1,65 \pm 1,2$ соответственно, $p < 0,005$), не имея достоверных отличий между группами курящих и некурящих пациентов (соответственно, $p > 0,05$). У больных ЭРБ показатели RMSSD и HF, равно как и соотношение LF/HF, были достоверно меньшими в сравнении с больными НЭРБ ($p_{1-3} < 0,05$). Поскольку SDNN отражает суммарное симпатическое и парасимпатическое воздействие на синусовый узел (Kleiger, 2005), то можно считать его изменение как свидетельство дисфункции АНС. Мы считаем, что дополнительным признаком активации симпатической нервной системы у больных ГЭРБ является, снижение показателей RMSSD и pNN50 в сравнении со здоровыми лицами. Эти индексы – показатели активности блуждающего нерва (Kamath и Fallen, 1993; Kleiger, 2005), следовательно, их снижение у больных ГЭРБ свидетельствует о парасимпатической дисфункции АНС. Эфферентная активность блуждающего нерва является важной высокочастотной составляющей спектра мощности. В клинических и экспериментальных исследованиях было показана ее динамика при электрической стимуляции блуждающего нерва, блокаде мускариновых рецепторов и ваготомии (Axelrod и соавт., 1981; Pomeranz и соавт., 1985; Malliani и соавт., 1991). Многие авторы считают, что HF отражает деятельность парасимпатического центра продолговатого мозга, реализующего свое влияние на состояние функциональной активности АНС посредством блуждающего нерва. По своей сути показатель HF отражает дыхательную синусовую аритмию – модуляцию R-R интервалов во время дыхания эфферентными импульсами сердечных ветвей блуждающего нерва (Kleiger и соавт., 2005). Более противоречива интерпретация изменений низкочастотной составляющей: в одних исследованиях он

рассматривается как маркер симпатической модуляции (Malliani и соавт., 1991), в других – параметром, зависящим как от симпатических, так и парасимпатических влияний (Axelrod и соавт., 1981). Malliani и соавт., (1991) считают, что LF – маркер активности симпатических центров продолговатого мозга, реализующих свое влияние на состояние АНС посредством верхнего грудного (звездчатого) симпатического ганглия. Соотношение LF/HF характеризует вагосимпатический баланс, а его отклонение от нормы свидетельствует о дисфункции АНС (Sztajzel, 2004). Bigger и соавт. (1992) показали, что SDNN коррелирует с суммарным показателем мощности спектра ($r = 0,96$), RMSSD и pNN50, характеризующие быстрый переход от одного ритма к другому, находятся в тесной связи с показателем HF ($r = 0,92$ и $r = 0,89$, соответственно). В тоже время индекс SDANN, измеряющий последовательные изменения ритма, коррелирует с ультра – LF частью спектра мощности ($r = 0,96$). Таким образом, однонаправленное снижение индексов RMSSD, pNN50 и HF у больных ГЭРБ свидетельствует о снижении парасимпатической активности, а увеличение LF и снижение SDANN и SDNN – об увеличении симпатической активности, что в целом отражает увеличение соотношения LF/HF, свидетельствующего о вагосимпатическом дисбалансе.

Таким образом, исследование состояния АНС у больных ГЭРБ выявило его дисфункцию, проявляющуюся увеличением ее симпатического и снижением парасимпатического компонента. Наши данные в целом совпадают с исследованиями других авторов, выявивших дисфункцию АНС у больных ГЭРБ различными методами, в том числе и при исследовании BCP (Lee и соавт., 2004; Chen и соавт., 2004; Dobrek и соавт., 2004).

Исследование моторики пищевода

Мы установили, что при сравнении больных ГЭРБ и здоровых лиц в общее количество сокращений верхней трети пищевода достоверно снижено ($168,86 \pm 13,26$ и $241 \pm 24,91$, соответственно, $p < 0,05$) как в период приема пищи, так и в постпрандиальный период ($p_{1,2} < 0,05$). В средней и нижней трети пищевода мы выявили значимое ($p < 0,05$) снижение количества сокращений при сравнении больных ЭРБ и НЭРБ ($137,77 \pm 8,85$ и $216,9 \pm 20,36$, $p < 0,05$, соответственно для средней трети; $168,75 \pm 10,8$ и $259,33 \pm 25,32$, $p < 0,05$, соответственно для нижней трети). Во всех отделах пищевода, независимо от приема пищи или в межпищеварительном периоде, общее количество сокращений было одинаковым в группах: мужчин и женщин, курящих и некурящих, а также употребляющих и не употребляющих алкоголь. При сравнении общей группы больных ГЭРБ со здоровыми лицами в верхней трети пищевода отмечено снижение количества сокращений в 1 минуту. Это снижение сократительной деятельности пищевода было достоверным в положении стоя ($1,43 \pm 0,13$ и $1,94 \pm 0,16$, $p < 0,05$, соответственно), в период приема пищи ($2,9 \pm 0,17$ и $3,99 \pm 0,21$, $p < 0,05$, соответственно) в постпрандиальном периоде ($1,51 \pm 0,14$ и $1,97 \pm 0,11$, $p < 0,05$, соответственно). При сравнении общей группы больных ГЭРБ и здоровых лиц в средней трети отмечалось снижение ко-

личества сокращений пищевода в 1 минуту в положениях стоя ($1,43 \pm 0,13$ и $1,94 \pm 0,16$, $p < 0,05$, соответственно) и лежа ($1,1 \pm 0,13$ и $1,85 \pm 0,15$, $p < 0,05$, соответственно). В нижней трети пищевода достоверные различия обсуждаемого показателя в сравниваемых группах были только в положении лежа ($1,21 \pm 0,3$ и $1,95 \pm 0,2$ $p < 0,05$, соответственно).

Таким образом, у больных ГЭРБ в сравнении со здоровыми людьми выявлены нарушения моторной функции (снижение общего количества сокращений за 24 часа, снижение количества сокращений в 1 минуту) в различных отделах пищевода, наиболее выраженные у больных с эрозивной формой заболевания. Нарушения моторной функции пищевода были одинаковой выраженности у лиц разного пола, курящих и не курящих, принимающих, и не принимающих алкоголь. Снижение количества сокращений обнаруживалось в различном положении тела, во время приема пищи и в постпрандиальном периоде. Поскольку у больных ГЭРБ одним из главных факторов, обуславливающим повреждение, является нарушение функции клиренса пищевода от рефлюксата, наш дальнейший анализ был сосредоточен на оценке показателей, отражающих эффективность сократительной деятельности. У больных ГЭРБ в сравнении с контрольной группой были снижены пропорции перистальтических ($62,37 \pm 15,01\%$ и $84,64 \pm 4,50\%$, соответственно, $p < 0,0001$), и последовательно идущих сокращений, обеспечивающих эффективную моторику пищевода ($56,39 \pm 24,32\%$ и $88,25 \pm 6,27\%$, соответственно, $p < 0,0002$). В тоже время у больных ГЭРБ в сравнении со здоровыми лицами увеличена доля неэффективных сокращений ($27,13 \pm 23,33\%$ и $5,27 \pm 3,39\%$, соответственно, $p < 0,0045$), в том числе за счет не закончившихся (прерванных) сокращений ($15,90 \pm 11,84\%$ и $5,91 \pm 2,68\%$, соответственно, $p < 0,01$), а также пропорции сокращений, одновременно возникших в различных отделах, ($11,6 \pm 3,86$ и $3,41 \pm 2,66$, соответственно, $p < 0,001$). У больных ЭРБ в сравнении с больными НЭРБ снижены пропорции перистальтических сокращений пищевода ($62,37 \pm 15,01\%$ и $84,64 \pm 4,50\%$, соответственно, $p < 0,0001$), и последовательно идущих сокращений, обеспечивающих эффективную моторику ($56,39 \pm 24,32\%$ и $88,25 \pm 6,27\%$), соответственно, $p < 0,0002$), увеличена пропорция не закончившихся (прерванных) сокращений ($15,90 \pm 11,84\%$ и $5,91 \pm 2,68\%$, соответственно, $p < 0,01$), пропорция сокращений, одновременно возникших в различных отделах, ($11,6 \pm 3,86$ и $3,41 \pm 2,66$, соответственно, $p < 0,0001$). Это свидетельствовало о неэффективной моторике пищевода, имевшей место у 74,6% пациентов ГЭРБ.

Итак, мы установили, что у больных ЭРБ в сравнении с НЭРБ имеется достоверное снижение долей перистальтических сокращений, и сокращений, обеспечивающих эффективную моторику пищевода. В тоже время у больных ЭРБ отмечалось увеличение пропорции неэффективных сокращений за счет доли не закончившихся (прерванных) сокращений, пропорции сокращений, одновременно возникших в различных отделах пищевода. Указанные нарушения моторики пищевода как при сравнении общей группы пациентов

ГЭРБ и здоровых лиц, так и при сравнении ЭРБ и НЭРБ, отмечались во время приема пищи, в межпищеварительный период, в положении лежа и стоя.

Нами проведена корреляция параметров моторики пищевода с параметрами variability сердечного ритма (рис.4). Обнаружено, что между увеличением низкочастотной составляющей мощности спектра (LF) и количеством завершившихся перистальтических и эффективных сокращений имеется обратная корреляционная связь ($R=-0,783$; $p<0,001$ и $R=-0,756$; $p<0,001$, соответственно). Поскольку нами обнаружено преобладание симпатической и снижение парасимпатической активности АНС, то полученные данные можно трактовать следующим образом: с увеличением симпатической активности (снижением парасимпатической активности) отмечается снижение эффективных перистальтических сокращений пищевода.

Таким образом, у больных ГЭРБ нарушение моторной функции пищевода (снижение эффективной, перистальтической функции и увеличение пропорции неэффективной сократительной деятельности) наиболее выражены при эрозивной форме заболевания, не зависимо от фазы пищеварения и положения тела.

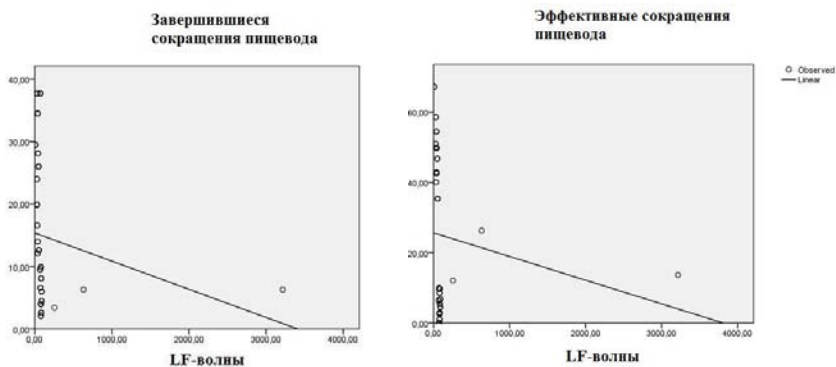


Рис. 4. Обратная корреляционная связь между показателями перистальтической, эффективной моторной функции пищевода и симпатической активностью АНС у больных ГЭРБ.

Между дисфункцией АНС и нарушением моторики пищевода имеется достоверная выраженная взаимосвязь, что предполагает наличие причинно-следственных отношений между этими процессами. Возбуждение симпатических нервов может стимулировать снижение перистальтики пищевода (Camilleri, 1997), а снижение парасимпатического тонуса приводит к ненормальной перистальтике пищевода и задержке транзита по пищеводу (Cunningham et al., 1991). Существует ли связь между дисфункцией АНС, кислотной экспозицией, нарушениями функции желудка? С этой целью у больных ГЭРБ одновременно с мониторингом рН, исследованием функции АНС

и моторики пищевода проводилось исследование моторики желудка посредством проведения 24-часовой электрогастрографии.

Исследование моторики желудка

При сравнении параметров моторики желудка в препрандиальном периоде достоверных различий между больными ГЭРБ и здоровыми людьми не установлено. Однако при дальнейшем анализе параметров ЭГГ у больных ЭРБ в сравнении с НЭРБ отмечалось достоверное увеличение пропорции брадикастрии ($58 \pm 1,12\%$ и $52,59 \pm 0,2\%$, соответственно, $p < 0,05$). У больных ГЭРБ, принимавших алкоголь, пропорция тахикастрической активности желудка была достоверно выше, чем у пациентов, не принимавших алкоголь. Показатели доминирующей частоты (DF) достоверно не отличались в препрандиальном периоде во всех сравниваемых группах, а коэффициент неустойчивости доминирующей частоты (DFIC) в препрандиальный период был выше в группе пациентов, употреблявших алкоголь, в сравнении с пациентами не употребляющими ($34,14 \pm 2,43$ и $53,92 \pm 1,56$, соответственно). Коэффициент мощности в препрандиальном периоде не отличался во всех сравниваемых группах.

В постпрандиальном периоде при сравнении больных ГЭРБ и контрольной группы отмечалось снижение пропорции нормогастрической активности желудка, увеличение тахикастрии и коэффициента DFIC. Отмечалось увеличение брадикастрии у курильщиков в сравнении с некурящими ($61,02 \pm 1,91$ и $49,75 \pm 2,52$, соответственно, $p < 0,002$), у больных ЭРБ в сравнении с больными НЭРБ ($58,44 \pm 1,92$ и $49,18 \pm 2,66$, соответственно, $p < 0,05$). Кроме этого, у курильщиков было статистически значимо снижено количество нормогастрической активности ($27,01 \pm 1,77$ и $40,04 \pm 2,67$, соответственно, $p < 0,05$). У лиц, употреблявших алкоголь, в сравнении с больными, не употреблявшими алкоголь, достоверно снижена пропорция волн с нормогастрической характеристикой ($33,72 \pm 2,06$ и $41,23 \pm 2,02$, соответственно, $p < 0,05$). Кроме этого в этой же группе был увеличен коэффициент неустойчивости доминирующей частоты ($45,9 \pm 6,63$ и $22,39 \pm 4,02$, соответственно, $p < 0,05$).

Нами проведен корреляционный анализ между параметрами моторики желудка и ВСР (рис.5). Выявлена умеренная прямая (коэффициент = 0,6, $p = 0,006$) корреляция между низкочастотными показателями плотности спектральной мощности (LF) и величинами коэффициента неустойчивости доминирующей частоты (DFIC) в постпрандиальном периоде. Поскольку DFIC отражает нарушение миоэлектрической активности желудка, проявляющееся развитием дизритмии, можно утверждать, что нарушение активности АНС (увеличение симпатической и снижение парасимпатической активности) связано с развитием дисфункции моторной функции желудка.

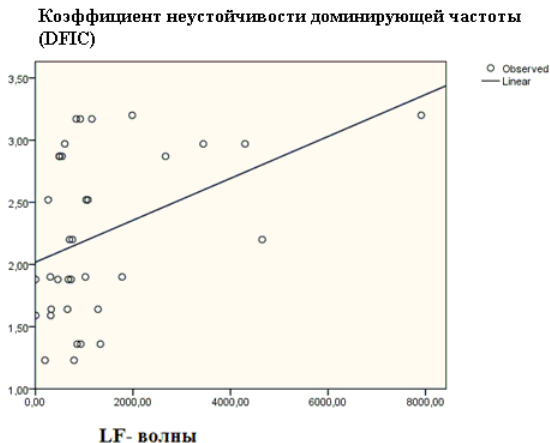


Рис.6.Прямая корреляционная связь между показателями низкочастотной составляющей плотности спектральной мощности и коэффициентом неустойчивости доминирующей частоты.

Таким образом, проведенные исследования выявили нарушение функции желудка, проявляющиеся в постпрандиальный период, характеризующиеся неэффективной моторикой: снижением пропорции нормогастрической активности, увеличением тахигастрической и бралигастрической активности. Отмечена прямая корреляция между повышением активности симпатической составляющей АНС и расстройством миоэлектрической функции желудка. Наши данные подтверждают исследования, проведенные Leachi и соавт. (2001), Kamiya и соавт. (2009), показавшие нарушения моторной функции желудка у больных ГЭРБ.

Заключение

На основе анализа взаимосвязи между исследованными параметрами, можно предположить, что дисфункция АНС может быть как причиной, так и следствием повышенной экспозиции кислоты в желудок. Если считать причиной нарушения функции АНС активацию кислым рефлюксатом ее симпатической активности, то последствием этой дисфункции является неэффективная моторика пищевода, не обеспечивающая клиренс просвета от рефлюксата, и увеличивающая экспозицию кислоты в просвете пищевода (первый порочный круг). С другой стороны, дисфункция АНС обуславливает нарушение миоэлектрической активности желудка, приводит к задержке эвакуации, росту градиента давления в его просвете, и, как следствие – к увеличению количества рефлюксов, проникающих через НПС (второй порочный круг). Оба механизма обладают взаимным потенцированием, что обуславливает хроническое рецидивирующее течение заболевания.

ВЫВОДЫ:

1. У больных ГЭРБ повышение кислотной экспозиции в пищеводе, характеризуется увеличением количества рефлюксов, увеличением времени контакта агрессивного содержимого желудка со слизистой оболочкой пищевода.
2. Однонаправленное снижение индексов RMSSD, pNN50 и HF свидетельствует о снижении парасимпатической активности, а увеличение LF и снижение SDANN и SDNN – об увеличении симпатической, что в целом отражает увеличение соотношения LF/HF, свидетельствующего о вагосимпатическом дисбалансе функции АНС у больных ГЭРБ.
3. У больных ГЭРБ нарушение моторной функции пищевода (снижение эффективной, перистальтической функции и увеличение пропорции неэффективной сократительной деятельности) наиболее выражены при эрозивной форме заболевания, независимо от фазы пищеварения и положения тела.
4. Между дисфункцией АНС и нарушением моторики пищевода имеется достоверная выраженная взаимосвязь, что предполагает наличие причинно-следственных отношений между этими процессами: с увеличением симпатической активности (снижением парасимпатической активности) отмечается снижение эффективных перистальтических сокращений пищевода.
5. У больных ГЭРБ нарушение миоэлектрической функции в постпрандиальном периоде характеризуются снижением пропорции нормогастрической, увеличением – тахигастрической и брадикастрической активности желудка.
6. Между дисфункцией АНС и растройством миоэлектрической функции желудка имеется прямая корреляционная взаимосвязь: с повышением симпатической (снижением парасимпатической) активности отмечается увеличение нестабильности пейсмекера желудка, проявляющееся повышением коэффициента неустойчивости доминирующей частоты.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ:

В целях оптимизации диагностики и терапии ГЭРБ рекомендуем следующий **диагностический и лечебный алгоритм**:

1. В план обследования больных ГЭРБ включать 24-часовую рН-метрию, 24-часовую манометрию пищевода и 24-часовую поверхностную электрогастрографию для выявления больных ГЭРБ, имеющих симптомы, указывающие на повышение экспозиции кислоты в пищеводе, нарушения моторики пищевода и желудка.

2. Этим больным целесообразно проводить исследование variability сердечного ритма для определения нарушений функции автономной нервной системы.
3. Для купирования дисфункции автономной нервной системы вследствие повышения кислотной экспозиции в пищеводе, следует назначать больным ГЭРБ в полном объеме кислотосупрессирующую терапию ингибиторами протонной помпы.
4. Пациентам с выявленными нарушениями моторики пищевода, желудка и дисфункцией автономной нервной системы в лечение целесообразно включать прокинетики.

РАБОТЫ, ОПУБЛИКОВАННЫЕ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. Миоэлектрическая активность желудка у больных с хроническим кашлем, ассоциированным с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / В.Д. Пасечников, С.А. Выскребенцева, С.Б. Ковтуненко, Н.А. Ковалева, М.В. Перекалина, М.И. Сойхер, М.А. Коломийцева, Д.В. Пасечников // Известия высших учебных заведений Северо-Кавказский регион. Гастроэнтерология юга России. – 2005. – С. 15-18.
2. Пасечников, В.Д. Клиническое значение феномена ночного кислотного прорыва при применении ингибиторов протонной помпы / В.Д. Пасечников, Д.В. Пасечников // Фарматека. –2004. – № 13. – С. 28–34
3. Клинико–патогенетическая характеристика экстрапищеводных проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, развивающихся во время сна / В.Д. Пасечников Н.А. Ковалева Т.В. Малахова В.В. Алфёров С.А Выскребенцева М.В. Перекалина Д.В Пасечников М.А. Коломийцева С.Б Ковтуненко М.И Сойхер// Известия высших учебных заведений Северо–Кавказский регион. Гастроэнтерология юга России. – 2005. – С. 27–30.
4. Пасечников, В.Д. Клинико–патогенетическая характеристика ночных проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / В.Д. Пасечников, Т.В. Малахова, Д.В. Пасечников // Материалы Одиннадцатой Российской Гастроэнтерологической Недели, 10–12 октября 2005 г., Москва. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.– 2005. – Т. 15, № 5. – Приложение № 26. – С. 13.
5. Пасечников, В.Д. Влияние кислотосупрессивной терапии на качество сна у больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / В.Д. Пасечников, Т.В. Малахова, Н.А. Ковалева // Материалы Одиннадцатой Российской Гастроэнтерологической Недели, 10-12 октября 2005 г., Москва. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2005. – Т. 15, № 5. – Приложение № 26. – С.13.
6. Эффективность терапии омепразолом ночных симптомов и расстройств сна у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / В.Д. Пасечников, Т.В. Малахова, Н.А. Ковалева, М.В. Перекалина

- М.И. Сойхер, Д.В. Пасечников, М.А. Коломийцева // Известия высших учебных заведений. Северо–Кавказский регион. Актуальные проблемы гастроэнтерологии. Естественные науки. Спецвыпуск. – 2006. – С. 52–56.
7. Пасечников, В.Д. Определение факторов риска и предикторов развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни после эрадикации бактерии *H.PYLORI* у больных язвенной болезнью / В.Д. Пасечников, Д.В. Пасечников, А.Р. Чотчаева // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2008. – Т. XVIII, №5. – С. 43.
 8. Пасечников, В.Д. Развитие гастроэзофагеальной рефлюксной болезни после эрадикации бактерии *H.PYLORI* у больных язвенной болезнью / В.Д. Пасечников, Д.В. Пасечников, А.Р. Чотчаева // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2008. – Т. XVIII, №5. – С.43.
 9. Пасечников, В.Д. Динамика концентраций пепсиногена I и II, их соотношения у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, развившейся после эрадикации бактерии *H.PYLORI* // В.Д. Пасечников, Д.В.Пасечников, А.Р. Чотчаева // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2008. – Т. XVIII, №5. – С.43.
 10. Пасечников, В.Д. Как добиться максимальной эффективности медикаментозной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни/ В.Д. Пасечников, Д.В. Пасечников // Фарматека. – 2008. – №13. – С. 68–72.
 11. Пасечников, В.Д. Возможности применения 24–часовой манометрии в диагностике нарушений двигательной функции пищевода у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. / В.Д. Пасечников, Д.В. Пасечников С.А. Булгаков // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2009. – Т. XIX, №5. – С. 34–39.
 12. Исследование миоэлектрической активности желудка у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / В.Д Пасечников, И.В Голубь, Д.В. Пасечников, Т.Г. Удовиченко С.А. Булгаков // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2009. – Т. XIX, №5. – С.6.
 13. Пасечников, В.Д. Исследование моторики пищевода у больных ГЭРБ посредством 24–часовой амбулаторной манометрии / В.Д. Пасечников, Д.В. Пасечников, С.А. Булгаков // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2009. – Т. XIX, №5. – С.14.
 14. Пасечников, В.Д. Исследование функции автономной нервной системы у больных ГЭРБ посредством 24–часового мониторинга сердечного ритма. / В.Д. Пасечников, Д.В.Пасечников, С.А. Булгаков // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2009.–Т. XIX, №5. – С.14.
 15. Пасечников, В.Д. Сравнительная эффективность дженериков омепразола по данным 24–часовой рН–метрии пищевода. / В.Д. Пасечников,

- Д.В. Пасечников, Р.К. Гогоуев // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2010. – Т. XX, №5. – С.7.
16. Пасечников Д.В. Эффективность лечения больных ГЭРБ на основе мониторинга симптомов, данных эндоскопии и показателей 24-часовой рН-метрии пищевода. / Пасечников В.Д. Гогоуев Р.К.// Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2010. – Т. XX, №5. – С.7.
 17. Нарушение миоэлектрической активности желудка у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / В.Д. Пасечников, И.В. Голубь, Д.В. Пасечников, Т.Г. Удовиченко, С.А. Булгаков, Р.К. Гогоуев // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2010. – Т. XX, №5. – С.8.
 18. Нарушение моторики желудка у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, имеющих симптомы диспепсии. / Голубь И.В., Пасечников Д.В., Удовиченко Т.Г., Булгаков С.А., Гогоуев Р.К., Пасечников В.Д.// Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2010. – Т. XX, №5. – С.8.
 19. Пасечников, В.Д. Исследование моторной функции пищевода у больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / В.Д. Пасечников, С.А. Булгаков, Д.В. Пасечников // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2010.–Т. XX, №5.– С.14.
 20. Пасечников, В.Д. Существует ли зависимость между нарушением моторики пищевода и желудка у больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью? /В.Д. Пасечников, С.А. Булгаков, Д.В. Пасечников // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2010.–Т. XX, №5. – С.15.
 21. Pasechnikov V.D. 24-hour Esophageal Motility Study in Patients With GERD / V.D. Pasechnikov, D.V. Pasechnikov // Journal of Clinical Gastroenterology V. 42, Suppl. 1.– 2008. – P.9.

Список сокращений:

АНС – автономная нервная система

ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

ЭРБ – эрозивная рефлюксная болезнь

НЭРБ – неэрозивная рефлюксная болезнь

НПС – нижний пищеводный сфинктер

BCP – вариабельность сердечного ритма

DF- доминирующая частота

DFIC – коэффициент неустойчивости доминирующей частоты

LF – мощность волн низкой частоты

HF - мощность волн высокой частоты

гMSSD - квадратный корень суммы разностей последовательных R–R интервалов

SDANN - стандартное отклонение средних значений NN-интервалов

**Библиотека литературы по функциональной
гастроэнтерологии**

www.gastroscan.ru/literature/