**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ**

**ХАРЬКОВСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ**

*На правах рукописи*

**ШАПОВАЛОВА ОЛЬГА ЕВГЕНЬЕВНА**

УДК [616.329/.33-008.17:616.155.194.8]-08-078:57.088.6:577.175.8:577.175.73

**ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ
С СОПУТСТВУЮЩЕЙ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИЕЙ
НА ОСНОВАНИИ ИЗУЧЕНИЯ
МЕЛАТОНИН-ГАСТРИНОВОЙ СИСТЕМЫ**

**14.01.02 — внутренние болезни**

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научный руководитель**

**доктор медицинских наук,**

**профессор Опарин Алексей Анатольевич**

Харьков — 2016

**СОДЕРЖАНИЕ**

|  |  |
| --- | --- |
| ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ  | 4 |
| ВВЕДЕНИЕ  | 5 |
| ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ  | 12 |
| 1.1. Актуальные аспекты патогенеза и диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни  | 12 |
| 1.2. Современные подходы к лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни  | 23 |
| 1.3. Патогенетическая взаимосвязь гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и железодефицитной анемии  | 27 |
| ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ  | 32 |
| 2.1. Методы исследования больных  | 32 |
| 2.2. Клиническая характеристика больных  | 34 |
| 2.3. Клиническая характеристика здоровых лиц контрольной группы  | 42 |
| ГЛАВА 3. ПОКАЗАТЕЛИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ ГЭРБ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИЕЙ, БЕЗ СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИИ И ЗДОРОВЫХ ЛИЦ КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЫ  | 44 |
| ГЛАВА 4. СОДЕРЖАНИЕ МЕЛАТОНИНА У БОЛЬНЫХ ГЭРБ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИЕЙ, БЕЗ СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИИ И ЗДОРОВЫХ ЛИЦ КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЫ  | 53 |
| ГЛАВА 5. СОДЕРЖАНИЕ ГАСТРИНА У БОЛЬНЫХ ГЭРБ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИЕЙ, БЕЗ СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИИ И ЗДОРОВЫХ ЛИЦ КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЫ  | 62 |
| ГЛАВА 6. СОДЕРЖАНИЕ SH-ГРУПП И АКТИВНОСТЬ СОД У БОЛЬНЫХ ГЭРБ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИЕЙ, БЕЗ СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИИ И ЗДОРОВЫХ ЛИЦ КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЫ  | 69 |
| ГЛАВА 7. ВЛИЯНИЕ ОТДЕЛЬНЫХ СХЕМ ЛЕЧЕНИЯ НА КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ И ДИНАМИКУ ИЗУЧАЕМЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ ГЭРБ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ ЖДА И БЕЗ СОЧЕТАНОЙ ПАТОЛОГИИ  | 78 |
| АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ  | 98 |
| ВЫВОДЫ  | 106 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ  | 108 |
| СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ  | 109 |

**ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ**

|  |  |
| --- | --- |
|  |  |
| в/м | — внутримышечно |
| ГЭР | — гастроэзофагеальный рефлюкс |
| ГЭРБ | — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь |
| ЖДА | — железодефицитная анемия |
| ИПП | — ингибитор протонной помпы |
| КЖ | — качество жизни |
| НПС | — нижний пищеводный сфинктер |
| НЭРБ | — неэрозивная гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь |
| ПОЛ | — перекисное окисление липидов |
| СОД | — супероксиддисмутаза |
| УЗИ | — ультразвуковое исследование |
| ФГДС | — фиброгастродуоденоскопия |
| BP | — шкала боли |
| GH | — общее здоровье |
| МН | — шкала психического здоровья |
| PF | — физическое функционирование |
| RF | — ролевое эмоциональное функционирование |
| RP | — ролевое физическое функционирование |
| SH-группы | — сульфгидрильные группы |
| SF | — шкала социального функционирования |
| VT | — шкала жизнеспособности |

**ВВЕДЕНИЕ**

**Актуальность темы.** Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) на сегодняшний день является актуальной проблемой клинической медицины, поскольку в нынешнем тысячелетии она относится к числу наиболее часто встречающихся заболеваний пищеварительной системы и по праву имеет статус болезни ХХΙ века [, , , , , ]

Согласно последним эпидемиологическим исследованиям, распространенность ГЭРБ среди взрослого населения в развитых странах достигает 40–50 % [, , , ].

В Европе и США распространенность ГЭРБ в 2005 году составляла 10–20 %, а в 2013 году этот показатель в Европе увеличился до 26 %, в США — до 28 % [20, 40, 88]. Ежегодно увеличивается также количество больных ГЭРБ на Ближнем Востоке, в Австралии, Азии, Швеции, Великобритании и других странах []. В Украине распространённость заболевания в разных регионах составляет от 40 до 60 процентов, при этом более 90 % больных ГЭРБ оценивают выраженность симптомов заболевания как умеренную и значительную [, , , , ]. Только за один 2009 год в Украине зарегистрировано 31190 таких пациентов, притом более, чем у 10 тысяч человек заболевание выявлено впервые. В 2315 (7,4 %) случаев ГЭРБ возникала необходимость в госпитализации, продолжительность которой в целом за год составила по Украине 27015 койко-дней [].

За последние 20 лет распространенность ГЭРБ увеличилась не менее, чем в 3 раза и продолжает стремительно нарастать с частотой, примерно, 5 % в год [, , , ].

Актуальность ГЭРБ определяется не только её распространенностью, но и нередко тяжелым прогрессирующим течением. За последние 10 лет в 2–3 раза чаще стали выявлять тяжелые рефлюкс-эзофагиты, пищевод Баррета, при котором в десятки раз повышается риск развития аденокарциномы [, , ].

Более того, появление у больных нетипичных внепищеводных клинических проявлений, которые затрудняют своевременную диагностику ГЭРБ, приводят часто к нерациональному назначению целого ряда медикаментозных средств, ухудшению качества жизни пациентов и созданию серьезных экономических проблем вне зависимости от расы и континента. Так, в США суммарные расходы на ведение пациентов с ГЭРБ занимают первое место среди всей гастроэнтерологической патологии [, , , ]

Актуальность ГЭРБ определяется ещё и тем, что за последние годы существенно увеличилось количество больных ГЭРБ с сочетанной патологией других органов, в том числе и железодефицитной анемией [, , ], когда патогенез развития как основного заболевания, так и сопутствующей патологии остаются далеко не раскрытыми [, , 142, , ] и, соответственно, способы дифференцированного подхода к лечению такой категории больных ГЭРБ с сочетанной патологией не разработаны [, , , , ].

Все эти факты являются важным аргументом необходимости проведения у больных ГЭРБ с сопутствующей железодефицитной анемией (ЖДА) дальнейших исследований для раскрытия патогенеза данных заболеваний и, прежде всего, выяснения в этом процессе роли нейроэндокринной системы и разработки наиболее рациональных способов их коррекции.

**Связь работы с научными программами и планами.** Диссертационная работа выполнена в рамках научно-исследовательской работы кафедры терапии, ревматологии и клинической фармакологии Харьковской медицинской академии последипломного образования «Механизмы формирования гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с сопутствующей патологией и разработка методов их патогенетической коррекции у студентов» (номер государственной регистрации 00110U002448).

Соискатель провела патентно-информационный поиск, сформировала группу больных, принимала участие в их дальнейшем обследовании, статистически обработала полученные данные, провела анализ результатов исследований.

**Цель исследования:** оптимизация диагностики и повышение эффективности лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в сочетании с железодефицитной анемией на основании изучения роли нейроэндокринной системы (мелатонин-гастриновой) в механизме формирования дисбаланса между факторами агрессии и защиты слизистой оболочки пищевода.

В соответствии с целью работы были поставлены следующие задачи:

1. Изучить у больных ГЭРБ с сопутствующей ЖДА и без сочетанной патологии особенности качества жизни (КЖ).

2. Установить у больных ГЭРБ с сопутствующей ЖДА и без сочетанной патологии содержание мелатонина, с учетом клинических проявлений заболевания и КЖ пациентов.

3. Определить у больных ГЭРБ с сопутствующей ЖДА и без сочетанной патологии уровень гастрина с учетом клинических проявлений и КЖ пациентов.

4. Оценить у больных ГЭРБ с сопутствующей ЖДА и без сочетанной патологии резистентность слизистой оболочки пищевода путем определения уровня SH-групп и активности фермента супероксиддисмутазы (СОД) и особенности кислотности желудочного сока с учетом клинической картины заболевания и КЖ пациентов.

5. Исследовать взаимосвязи между изучаемыми показателями у больных ГЭРБ с сопутствующей ЖДА и без сочетанной патологии с учетом клинической картины заболевания и уровня КЖ пациентов.

6. Проанализировать влияние дополнительного назначения даларгина в стандартную схему лечения ГЭРБ у больных с сопутствующей ЖДА и без сочетанной патологии на клиническое течение заболевания и динамику изучаемых показателей.

*Объект исследования:* гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в сочетании с железодефицитной анемией.

*Предмет исследования:* показатели качества жизни пациентов, в сыворотке крови — содержание мелатонина, гастрина, SH-групп, активность СОД, показатели рН-метрии в теле и антруме желудка.

*Методы исследования:* общеклинические, лабораторные (клинический, биохимический, колориметрический, иммуноферментный), инструментальные, психосоциометрический, аналитико-статистические.

**Научная новизна.** Впервые доказано, что одной из причин возникновения дисбаланса между факторами агрессии и защиты слизистой оболочки пищевода как одного из пусковых механизмов формирования ГЭРБ является снижение уровня мелатонина при одновременном повышении уровня гастрина, спровоцированных низким качеством жизни студентов.

Установлено, что наличие у больных ГЭРБ сопутствующей ЖДА не только отягощает и изменяет клиническое течение заболевания (ведущим проявлением чаще является не изжога, а диспепсические расстройства [316]), но и вызывает более выраженные проявления дисбаланса не столько за счет повышения фактора агрессии, сколько за счет снижения фактора защитных свойств слизистой оболочки пищевода, поскольку у них с большей степенью достоверности снижается уровень SH-групп и активность СОД.

Дано новое патогенетическое обоснование целесообразности включения даларгина в стандартную схему лечения больных ГЭРБ, и, прежде всего, с сопутствующей ЖДА. Научная новизна полученных результатов подтверждена государственным патентом Украины на полезную модель (Пат.  56403 Україна, МПК A61K 31/4045, A61P 1/04. Спосіб лікування гастроезофагеальної рефлюксної хвороби з супутньою залізодефіцитною анемією в осіб молодого віку / Опарін О. А., Шаповалова О. Є., Лобунець О. О., Лаврова Н. В., Двояшкіна Ю. І. ; заявник і патентовласник Харківська медична академія післядипломної освіти. — u201008697; заявл. 12.07.2010; опубл. 10.01.2011, бюл. № 1).

**Практическое значение полученных результатов.** Оптимизации диагностики сочетанной патологии способствует разработанный комплекс клинико-лабораторных и инструментальных исследований, который можно применять в качестве маркеров выявления особенностей течения ГЭРБ и прогнозирования развития при ней сопутствующей ЖДА.

Дополнительное включение в стандартную схему лечения препарата даларгин по 1 мг/мл внутримышечно (в/м) в течение трех недель способствует повышению эффективности лечения и качества жизни больных ГЭРБ без сочетанной патологии и с сопутстсвующей ЖДА.

Наблюдение в динамике лечения за спектром изучаемых показателей целесообразно использовать в качестве объективной дополнительной оценки эффективности проводимой терапии.

Результаты исследований внедрены в практическую деятельность следующих терапевтических и гастроэнтерологических отделений стационаров и поликлиник: КУОЗ «Харьковская городская больница № 7», Харьковская городская студенческая больница, Балаклейская центральная районная больница, КУОЗ областной госпиталь для инвалидов войны.

Результаты работы используются в учебном процессе на кафедре терапии, ревматологии и клинической фармакологии Харьковской медицинской академии последипломного образования. По результатам исследований выдано информационное письмо (Засіб діагностики гастроезофагеальної рефлюксної хвороби із супутньою залізодефіцитною анемією / Опарін А. Г., Опарін О. А., Шаповалова О. Є. — К. : Укрмедпатентінформ, 2011. — № 317-2011. — 4 с.).

**Личный вклад соискателя.** Соискателем лично определено направление исследования, его цель и задачи научной работы. Был проведен набор тематических больных, дальнейшее комплексное клинико-инструментальное и психосоциометрическое обследование тематических пациентов по опросникам качества жизни. Лично проведено лечение больных ГЭРБ (с сопутствующей ЖДА и без сочетанной патологии) и его коррекцию. Осуществлена статистическая обработка и анализ полученных результатов, оформлены результаты исследований для публикаций, доложены материалы работы на научных форумах, сформулированы основные положения диссертации, выводы и практические рекомендации, апробированы и внедрены полученные результаты.

**Апробация результатов диссертации.** Основные результаты работы докладывались и обсуждались на научно-практической конференции молодых ученых «Медицина XXI століття», посвященной 200-летию со дня рождения Н. И. Пирогова (Харьков, 30 ноября 2010 г.), научно-практической конференции с международным участием «Перспективні технології діагностики і лікування терапевтичних захворювань», посвященной 30-летию со дня основания ГУ «Институт терапии имени Л. Т. Малой НАМН Украины» (Харьков, 21 ноября 2010 г.), научно-практической конференции молодых ученых с международным участием «Медицина XXI століття», посвященной 150-летию основания Харьковского медицинского общества (Харьков, 30 октября 2011 г.), XIII конгресс Всемирной федерации украинских врачебных обществ (Львов, 30 сентября – 3 октября 2010 г.), научно-практической конференции молодых ученых «Медицина XXI століття» (Харьков, 29 ноября 2012 г.).

**Публикации.** По материалам диссертации опубликованы 15 научных работ, из них 10 статей в специализированных изданиях, рекомендованных МОН Украины (8 в журналах, индексированных международными наукометрическими базами или за границей, 1 в моноавторстве), 1 патент на полезную модель, 5 тезисов докладов, 1 информационное письмо на уровне МЗ Украины.

**ГЛАВ****А 1**

**ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

1.1. Актуальные аспекты патогенеза и диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь до сегодняшнего дня по-прежнему остаётся актуальной проблемой клинической медицины и по праву сохраняет за собой статус болезни XXI века [112, ]. Наблюдается всё более широкая распространённость и быстрый рост количества этих больных как с пищеводными, так и с внепищеводными проявлениями заболевания, с последующим развитием у них осложнений в виде метаплазии слизистой оболочки пищевода и его аденокарциномы, а также появлением у них сопутствующих заболеваний других органов и систем, включая железодефицитную анемию [, , , , ].

При распространенности, по данным различных источников, порядка 5–20 %, заболевание характеризуется высоким уровнем ежегодного прироста заболеваемости — порядка 5 %, что ассоциируют с увеличением продолжительности жизни и учащением факторов риска среди лиц соответствующего контингента [7, 297, 89].

Вышеизложенное обусловливает не только существенную медицинскую, но и социально-экономическую проблематику ГЭРБ как в Украине, так и во всем мире [134, 306].

Одной из причин такого факта является то, что многие вопросы этиологии и патогенеза этой патологии, как и наличие многообразных форм клинических проявлений ГЭРБ, несмотря на огромное количество проведенных исследований, остаются полностью не раскрытыми или носят порой довольно противоречивый характер, а предложенные соответственно способы стандартного подхода к её лечению остаются не всегда эффективными и поэтому требуют дальнейшего исследования [, , , , , 299]

В частности, до сих пор не решен вопрос о том, считать ли ГЭРБ единым заболеванием или же заболеванием, имеющим отдельные формы с различными патофизиологическими механизмами. В первую очередь, это касается больных с неэрозивной формой ГЭРБ (НЭРБ) [, 312].

В работах [, , ] было показано, что при эндоскопически негативной форме ГЭРБ на самом деле имеются изменения слизистой оболочки пищевода (утолщение базальной мембраны, появление межклеточных и воспалительных инфильтратов, содержащих лимфоциты и нейтрофилы, удлинение сосочков и др.), позволяющие трактовать их как «микроскопический эзофагит».

Более того, Neuman H. и соавт., используя электронную микроскопию, способную давать трёхмерное пространственное изображение, обнаружили, что у больных неэрозивной формой ГЭРБ, так же как и у больных эрозивной формой, отмечаются разрушение апикального соединительного слоя и расширение межклеточных пространств, возникающих в результате длительного контакта слизистой оболочки пищевода с соляной кислотой, чего не наблюдается у здоровых лиц [].

По данным исследования Orlando R. C., эти наиболее ранние морфологические изменения часто не видны при обычной световой микроскопии, но чётко выявляются при трансмиссионной электронной микроскопии, причём как у больных с эрозивной, так и у пациентов с неэрозивной формой ГЭРБ, и эти данные позволяют рассматривать НЭРБ и ГЭРБ как разные стадии одного и того же патологического процесса [].

В то же время следует отметить, что в материалах Уистлеровского согласительного совещания, согласно данным исследований [, , ], сохраняется мнение о том, что НЭРБ не является по своим патофизиологическим механизмам одним единым заболеванием.

Определённую дискуссию среди учёных вызывают также подходы к оценке клинических проявлений ГЭРБ. В частности, по данным исследований Hunt R., Tytga G., Malfertheiner P. (2007), клинические симптомы ГЭРБ, и, прежде всего, наличие изжоги, плохо коррелируют с эндоскопической картиной, поскольку больные с неэрозивной формой (НЭРБ) предъявляют точно такие же жалобы, как и больные с эрозивными формами болезни [, , , , ].

Более того, показано, что выраженность симптоматики при НЭРБ может быть большей, чем при эрозивной ГЭРБ [312].

В то же время, как считают D. Armstrong (2007), Fass R. (2007); Monnikes H. (2007), Stenghellini V., Barbara G. (2007) [, , ], у больных ГЭРБ нередко даже с эндоскопическими признаками эрозивного эзофагита изжога как ведущий симптом ГЭРБ [, ] отсутствует и на передний план выступают другие симптомы, и, прежде всего, отрыжка, дисфагия, расстройства сна, а у довольно большой части больных ведущими в клинике становятся внепищеводные проявления ГЭРБ – кардиальные, легочные, отолярингологические, стоматологические или анемические [, , , , ].

Многофакторный анализ, проведенный по результатам исследования «случай-контроль» в контингенте 998 пациентов с ГЭРБ, показал, что ГЭР и возникновение клинической симптоматики ассоциированы с разными факторами — избыточной массой тела, гиперглицеридемией в первом случае и мужской половой принадлежностью, отсутсвием хеликобактерной инфекции, грыжей пищеводного отверстия диафрагмы во втором [].

Исходя из вышеизложенного, на сегодняшний день многие учёные считают, что при постановке диагноза ГЭРБ необходимо учитывать не только наличие клинических симптомов заболевания, но и данные эндоскопической картины пищевода, а также показатели внутрипищеводной рН-метрии [, , ]. Тем более, если учесть, что в литературе по-прежнему противоречиво оцениваются показания к проведению эзофагогастроскопии у этой категории больных ГЭРБ [297]. У некоторых врачей до настоящего времени сохраняется точка зрения, что эндоскопическое исследование целесообразно проводить при неэффективности применения ингибиторов протонной помпы (ИПП) или при наличии симптомов тревоги [].

Другие же авторы [] считают, что всем больным с клиническими симптомами ГЭРБ хотя бы раз в жизни необходимо провести это исследование, поскольку такая тактика будет способствовать выявлению любой из форм ГЭРБ.

Ещё больше спорных и нерешенных вопросов касается клинической значимости, связанной с оценкой уровня рН-метрии [311]. При исследованиях Modlin J., Malfertriner P., Hant R. (2007); Mӧnniks H. (2007) [, ] было установлено, что широко применяемое в клинической практике суточное мониторирования рН в пищеводе в действительности является недостаточно точным методом диагностики, поскольку изменения показателей суточного мониторирование внутрипищеводного рН выявляется лишь у 50 % больных ГЭРБ, а у многих больных даже отсутствует связь между эпизодами рефлюкса и клиническими симптомами. Диагностическая ценность этого метода, как доказывают Fox M., Anggiansah A., Wong T. (2007); Grigolon A., Caparello C. et al. (2007), Portale G., Zanimotto G., Costantini M. et al. (2007) [], увеличивается в случаях применения 48–96 часового мониторирования рН с использованием радиокапсулы, которая помогает в распознавании атипичных форм ГЭРБ, а также в случаях, когда суточное мониторирование даёт отрицательный результат [].

Впрочем, по мнению некоторых авторов [], использование 48-часового мониторирования рН с помощью радиокапсулы не повышает точность диагностики ГЭРБ по сравнению с предыдущим суточным мониторированием. Кроме того, эта методика требует применения эндоскопии для установки капсулы, ассоциируется с риском возникновения осложнений; стоимость обследования сравнительно высока [134].

По данным исследований Becxer V., Waller C. et al. (2007); Casini V., Pack F., Pallotta S. et al. (2007); Della Casa D., Moneghini D., Missale G. Et al. (2007); Lenglinger J., Eister M., Ringhofer C. et al (2007); Tytgat G.N. (2007) [, , ], диагностические возможности суточного мониторирования рН в пищеводе возрастают при его комбинации с внутрипросветной многоканальной импедансометрией, которая позволяет обнаружить некислотный и слабокислый рефлюксы, а также рефлюкс газа [120, 300, 313].

Другие авторы считают, что, помимо кислотно-пептического фактора, осуществляющего свой вклад в развитие ГЭРБ, к подобным факторам следует отнести нарушение моторно-эвакуаторной функции гастродуоденальной зоны, и, прежде всего, снижение тонуса нижнего пищеводного сфинктера (НПС) [, , , ].

По мнению Jsomoto H., Ueno H. et al (2005) [], дисфункция моторики НПС включает несколько механизмов, главными из которых являются два: повышение количества спонтанных релаксаций НПС и постоянное снижение тонуса НПС, что приводит к эпизодам гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР). Причём, транзиторная спонтанная релаксация НПС, как утверждают авторы, является главным механизмом ГЭР у пациентов с неэрозивной формой ГЭРБ, в то время как снижение тонуса НПС является главным для патогенеза рефлюкс-эзофагита.

К факторам, участвующим в развитии формирования ГЭРБ, по мнению других исследователей, в первую очередь, следует отнести снижение резистентности слизистой оболочки пищевода, защитная система которой состоит из трёх основных частей: преэпителиальной защиты, включающей немуциновые протеиды, гидрокарбонаты, простогландин Е, эпидермальный фактор роста; эпителиальной защиты — нормальной регенерации слизистой оболочки (клеточные мембраны, межклеточные соединительные комплексы, внутриклеточные и внеклеточные буферные системы, клеточная пролиферация и дефференцировка); постэпителиальной защиты — нормальный кровоток и тканевой кислотно-основной баланс [, , 314].

По данным исследований Саблина О.А. (2004) при развитии ГЭРБ потенциально возможным является парциальное или сочетанное снижение всех компонентов резистентности []. В свою очередь, патофизиологические механизмы возникновения спонтанного или преходящего расслабления активно изучают, но также однозначного ответа не найдено.

В частности, одни учёные считают, что воспалительно-деструктивные изменения слизистой оболочки пищевода и формирования симптомов ГЭРБ могут быть обусловлены не только путём воздействия на них соляной кислоты или желчи, но и посредством выделения именно провоспалительных медиаторов и свободных радикалов [, , ].

В последние годы многие учёные считают, что главным фактором, способствующим формированию ГЭРБ, является ожирение, поскольку установлена прямая корреляционная связь между ожирением (повышенной массой тела) и наличием ГЭРБ [, , , 32].

Причем, как указывают Nilson M., Johnsen R., Ye W. et al. (2003) эта взаимосвязь среди больных ГЭРБ сохраняется в любом возрасте и, как правило, встречается в два раза чаще у мужчин, чем женщин [].

Однако и здесь причины появления повышенного риска развития ГЭРБ у больных с ожирением до конца не ясны [, , , ].

Длительное время считали, что механизмы, объясняющие корреляционную связь между ожирением и ГЭРБ, заключаются в механическом давлении, которое оказывает избыточная висцеральная адипозная масса на желудок, в результате чего повышается давление внутри желудка и ослабляется пищеводный сфинктер. Значительное увеличение массы тела реально повышает вероятность появления изжоги и регургитации кислоты [, 66].

Но в последнее время всё чаще высказываются предположения, что ГЭРБ является многофакторным заболеванием, и в этом процессе высвобождение гормональных факторов при абдоминальном висцеральном ожирении является более важным в развитии ГЭРБ, чем механические факторы [, , , , ].

По мнению других исследователей, в инициации ГЭРБ особую роль занимает дисфункция центральной нервной системы. Так, Fass H., Dickman R. (2006), отмечают, что стресс, индуцированный психосоматическим воздействием, приводит к снижению порога восприятия и увеличивает интенсивность инфузии соляной кислоты в пищевод, независимо от степени повреждения слизистой оболочки []. Причём, при эндоскопических изменениях в пищеводе у больных не отмечено нарушений психосоматического статуса, тогда как у пациентов с эндоскопически негативной формой ГЭРБ выявлены повышение уровня личностной и реактивной тревожности, депрессии, социально-психологической дезадаптации.

В работах [, ] показано, что пациенты с психическими расстройствами достоверно чаще, чем в контрольной группе, предъявляли жалобы на изжогу и дисфагию.

Циммерман Я.С., Воложанина Я.Г. (2005), Харченко Н.В., Джанелидзе Д.Т., Марухно И.С. (2014), Hunt R.H., Tytgat G. (2011) [, , ] также считают, что в клиническую картину (особенно у больных с эндоскопически-негативной формой ГЭРБ) несомненный вклад вносят компоненты психосоматической детерминации, которые дают право утверждать, что ГЭРБ возникает вследствие нарушения равновесия между агрессивными факторами рефлюкса и факторами защиты, развивающегося на фоне нарушения сенсомоторных функций верхних отделов пищеварительного тракта.

По-прежнему также не прекращаются дискуссии о роли H. pylori в механизме развития ГЭРБ [305], несмотря на то, что Маахстрихтский консенсус-III поставил, казалось бы, точку в этом вопросе, установив отсутствие какой-либо связи между наличием ГЭРБ и инфекции H. pylori [, , , , ]. Тем не менее, количество сторонников неблагоприятного эффекта эрадикации H. pylori, способствующей последующему развитию ГЭРБ, не уменьшается [, , , , ], как, впрочем, и число сторонников положительного влияния эрадикации H. pylori на течение ГЭРБ [, , , , ].

В исследованиях, проведённых российскими учёными за последние годы [], установлено, что присутствие H. pylori в биоцинозе мукозной микрофлоры эзофагогастродуоденальной зоны не является инфекцией, не имеет самостоятельного значения в развитии эзофагита и не требует эрадикации.

Несколько иную точку зрения по этому вопросу высказывают другие исследования. В частности, по данным мета-анализа 20-ти крупных исследований [], распространённость H. pylori у больных ГЭРБ составляет 38,2 %, а у лиц без ГЭРБ — 45,5 %, что указывает на относительно нечастое выявление H. pylori при ГЭРБ. Однако из наблюдений выявляется то, что H. рylori обычно ассоциируется с менее тяжелыми формами ГЭРБ. Больные эзофагитом С или D инфицированы H. рylori реже (16 %), чем пациенты с эзофагитом степени А и В (37 %). Эти эпидемиологические данные, как считают авторы, не подтверждают роль инфекции H. рylori в патогенезе ГЭРБ, но указывают на негативную ассоциацию, связанную с повышением частоты ГЭРБ при уменьшении инфицированности H. рylori.

По данным исследований Goy K. L. (2007), более низкая распространённость ГЭРБ в Сингапуре, Малайзии, Тайване по сравнению с западноевропейскими странами объяснялась более высоким инфицированием населения H.pylori в странах Азии []. В то же время, в последние годы и в азиатских странах был отмечен существенный рост заболеваемости ГЭРБ, причём это увеличение происходило не параллельно со снижением инфицированности населения H. pylori, а с параллельным увеличением числа тучных людей и изменением характера питания, которое стало более соответствовать питанию западных стран [].

К такому же выводу пришли немного раньше итальянские учёные [, ], которые, исходя из клинической оценки по поводу связи H. pylori и ГЭРБ, высказали предположение о том, что H. pylori не влияет на развитие ГЭРБ, но может ухудшить её течение и оказать протекторную роль в патогенезе её формирования.

Более того, в 2008 году был раскрыт механизм протектерного действия H. pylori при ГЭРБ. Инфекция H. pylori в слизистой оболочке желудка индуцирует Т-хелперный иммунный ответ и продукцию противовоспалительных цитокинов. Эти цитокины могут ингибировать местный симпатический тонус и в то же время усиливать системный симпатический тонус, который в свою очередь может индуцировать противовоспалительную среду, которая приводит к воспалению в пищеводе и в нижнем пищеводном сфинктере.

Как утверждают Степанов М.Ю., Шендрик Л.М., Арби Мохамед (2010), Malfertheiner P., Megrand F., Bazzoli F., El-Omar E. (2005) [, ], хеликобактерная инфекция может стимулировать холинергический противовоспалительный механизм и привести к повреждению и дисфункции НПС путём нейроиммунологических и противовоспалительных механизмов.

Кроме того, нельзя не учитывать и другой факт о том, что у больных ГЭРБ с неизменённой эндоскопической картиной инфицированных H.pylori отмечалось уменьшение выработки кислоты с возрастом []. У 20-летних пациентов секреция соляной кислоты в 2 раза выше, чем у 50–60 летних. У больных, инфицированных H. pylori, секреция соляной кислоты на протяжении жизни не изменяется и может даже несколько увеличиваться. То есть, в зависимости от наличия инфекции H. pylori, наблюдается разнонаправленные тенденции в выработке кислоты с увеличением возраста больных.

В связи с вышеизложенным следует отметить, что, как утверждают многие исследования [, ] влияние инфекции H. pylori на кислотность желудочного сока может сопровождаться двумя разными проявлениями, в зависимости от того, где располагается инфекция. Так, при антральном гастрите наблюдается повышение секреции желудочного сока, а при хеликобактерном гастрите тела желудка — снижение секреции желудочного сока. Причём, в условиях хеликобактерного гастрита тела желудка одновременно повышается давление в НПС и в этих случаях симптомы ГЭРБ слабо выражены, в то время как при антральном гастрите, наоборот отмечается повышение секреции желудочного сока и на этом фоне симптомы ГЭРБ вырисовываются более наглядно. Механизмы этих нарушений, по мнению авторов, связаны с тем, что H. pylori влияет на выработку гастрина, одного из ведущих регуляторов секреторно-двигательной функции верхних отделов желудочно-кишечного тракта, дисбаланс которого приводит к снижению базального давления НПС, к более выраженной дисмоторике пищевода и нарушению пищеводного клиренса, то есть к стимулированию факторов, занимающих центральное место в механизме формирования ГЭРБ [, 81].

Другие исследования роль H. pylori в механизме формирования ГЭРБ связывают с тем, что инфекция H. pylori оказывает существенно влияние на уровень грелина, который представляет собой аминокислотный пептид, являющийся главным регулятором энергетического баланса, моторики и секреции желудка [, , ].

У H. pylori-позитивных пациентов, по данным исследований, уровень грелина значительно ниже, чем у H. pylori-негативных. Этот уровень позитивно коррелирует с плазменным уровнем пепсина-1, соотношением пепсиногена-1 и пепсиногена-2; обратно коррелирует с распрстранённостью гастрина. Авторами также установлено, что у этих больных ГЭРБ существует тесная корреляционная связь между уровнем грелина и гастрина. Эти данные указывают на то, что атрофические изменения в слизистой оболочке желудка и инфекция H. pylori вносят свой вклад в эти состояния, а снижение уровня грелина имеет обусловленную инфекцией H. pylori связь с осмо-модуляцией сомастатин-гастрин-кислота []. Следовательно, грелин и вагусная активность могут быть недостающими звеньями в объяснении взаимосвязи между инфекцией H. pylori и ГЭРБ [].

Результаты изучения уровня гастрина в крови пациентов с ГЭРБ неоднозначны и отчасти противоречивы [81]. Так, получены сведения, что в данном контингенте базальний уровень гастрина снижается и это сопровождается гиперсекрецией соляной кислоты, что представляет собой прогностически важный фактор риска эрозивного эзофагита. Другими же авторами у пациентов с ГЭРБ установлен повышенный уровень гастрина в сыворотке крови при эзофагите I та II степеней, а также НЭРБ [81]. Не увенчалась успехом и попытка использовать уровень гастрина в сыворотке крови в дифференциальной диагностике различных форм ГЭРБ не увенчалась успехом [81].

Итак, существенная терапевтическая проблема заключается в том, что НЭРБ сложно диагностировать, особенно при экстраэзофагеальной или же атипичной симптоматике. Трудности диагностики НЭРБ заключаются в выборе адекватного метода ввиду недостаточных информативности оценки клинической симптоматики (в том числе с помощью специальных опросников), рутинной фиброгастродуоденоскопии (ФГДС) и чувствительности суточного рН-мониторинга, не превышающей 50 %, очевидной причиной чего является гиперчувствительность пищевода к воздействию физиологических концентраций соляной кислоты желудочного сока [134, 302].

Кроме того, наличие ГЭРБ негативно влияет на качество жизни пациентов и последняя также является одним из существенных показателей в диагностическом процессе [134, 318].

1.2. Современные подходы к лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Краеугольным камнем современного лечения ГЭРБ является решение таких задач, как избавление пациента от изжоги и, таким образом, повышение его качества жизни, связанного со здоровьем; в случае наличия рефлюкс-эзофагита — перевод его в фазу ремиссии; профилактика рецидива и осложнений ГЭРБ [8]. В основе корректного выбора лечения (режимных мероприятий, медикаментозного или оперативного подходов) лежит выявление этиопатогенетических факторов заболевания у конкретного пациента.

Разработано и непрерывно модифицируются множество методов и подходов к лечению ГЭРБ [1, 121, 303, 308]. Мероприятия, ориентированные на модификацию образа жизни, включают в основном повышение головного конца кровати во время сна, уменьшение жирной пищи в рационе, прекращение табакокурения, избегание принятия горизонтального положения после еды в течение 3 часов и переедания, избегание принятия продуктов или лекарственных препаратов, оказывающих раздражающее действие на слизистую оболочку или неблагоприятно влияющие на функции желудка, снижение веса тела. Широкий арсенал медикаментозных средств можно сгруппировать в следующие основные категории: антациды, прокинетики, блокаторы H2-рецепторов гистамина, ингибиторы протонной помпы, зачастую используют их комбинации; в настоящее время предпочтение отдают схемам терапии step down (согласно которым лечение начинают с ингибиторов протонной помпы) по сравнению с устаревающими подходами step up (последовательным использованием кислотосупрессивных препаратов возрастающей фармакодинамической мощности) [8].

По поводу тактики лечения больных ГЭРБ возникает множество спорных и нерешенных вопросов [319, 303]. Причём, эта дискуссия продолжается и сегодня, несмотря на разработанные и сформированные в Генвальских рекомендациях 1999 г. и в рекомендациях 2005 г. Монреаля основные тактические и стратегические направления по лечению данной категории больных. Причина этого разногласия, как утверждают многие исследователи [ и др.], кроется в том, что стандартный подход к назначению антисекреторной терапии иногда не оправдан и не даёт должного эффекта, поскольку не учитываются многие аспекты как клинического, так и диагностического поиска ГЭРБ.

Особенно эта проблема касается больных с эндоскопически негативной формой ГЭРБ, превалирование которой в структуре ГЭРБ достигает 60–70 %, большая часть из которых не отвечает должным образом на стандартные дозы препаратов [, , , , ]. Поэтому, многие учёные, как сообщает Пасечников В.Д. (2003) [], решение этой проблемы видят в более длительной (годами) и интенсивной (в удвоенных–утроенных дозах) применении антисекреторных средств [, , ]. Одним из ключевых компонентов лечения ГЭРБ является применение ИПП [13, 72].

Другие исследования [, и др.] придерживаются на сегодня иной точки зрения и считают, что такая длительная кислотосупрессия, особенно в высоких дозах, небезразлична для организма больного, и может вызвать ряд побочных эффектов. В частности, на сегодня установлено, что при угнетении кислотопродукции на фоне длительного применения антисекреторных препаратов в результате значительного снижения барьерных свойств желудочного сока создаются условия для развития условно патогенной флоры как в проксимальных (пищевод, желудок, двенадцатиперстная кишка), так и в более дистальных отделах пищеварительного тракта.

В условиях гипо- и анацидности, как отмечают Kokkola A. и соавт. (2008) [], выявляются колонизация слизистой оболочки желудка микроорганизмами ротоглотки, наблюдается (по данным исследований Добровольского О.В. и др. 2007 []) избыточный бактериальный рост в проксимальных отделах тонкой кишки. Кроме того, увеличивается риск возникновения кишечной инфекции [, ], в том числе вызванной Clostridium difficile [, , ].

По данным исследований Choudhry M. (2008) [] выявлено, что из 138 случаев острой клостридиальной инфекции, подтверждённой наличием токсина C. difficile в кале, зафиксированных в течении 4 месяцев 88 эпизодов (64 %) возникли на фоне лечения ИПП. Такую же тесную взаимосвязь между развитием C. difficile-ассоциированной диареи и приёмом ИПП — относительный риск 2,75 (1,68–4,25) выявили Javatilaka S. 2007, Dial S., 2004, 2005 [, , ].

Тяжелые нарушения микробного равновесия в пищеварительном канале, возникающие на фоне приёма ИПП, не исчерпываются только инфекцией C. difficile. Так проведен метаанализ 12 исследований (всего 2948 больных), в которых изучали взаимосвязь между приёмом ИПП и инфекцией C.difficile, и 6 работ (всего 11280 больных), посвящённых влиянию антисекреторной терапии на развитие кишечной инфекции иной этиологии, в том числе сальмонеллеза и кампилобактериоза []. Риск развития последних оказался достаточно высок — относительный риск 3,33 (1,84–6,02). Факт повышенного риска развития кандидозной инфекции брюшной полости на фоне длительного приёма ИПП отмечали также в других исследованиях [, ]. Кроме того, в условиях медикаментозно-индуцированной гипо- и ахлоргидрии расширяется эволюционно выработанная среда обитания микроорганизма H. pylori. Также кратковременный приём ИПП, как указывают Graham D. Y. (2003) [], сопровождаются экспансией микроорганизма за пределы антрального отдела желудка, развитием воспалительных изменения тела желудка, сохраняющихся до 2-х лет после отмены антисекреторной терапии.

На фоне длительного (более 7-ми лет) приёма ИПП примерно у трети пациентов (35 %) формируется атрофический гастрит, который, как известно, является первой ступенью каскада прогредиентного развития неопластических изменений. Другим вероятным механизмом развития онкопатологии может быть выработка канцерогенов микроорганизмами, не инактивированными желудочным соком [, ].

Ещё одним нежелательным эффектом длительной кислотосупрессивной терапии является более частое возникновение инфекции дыхательной системы, в том числе и развитием внебольничной пневмонии (Laheiy R., 2004). Причём, у лиц, длительно принимающих препараты, пневмония развивается в 4,47 раза чаще, чем у тех, кто их не принимает [, ]. В ряде исследований также показано, что при длительном приёме ИПП возрастает риск переломов, обусловленных остеопорозом [, ]. Так, приём ИПП длительно, более 5-ти лет, ведёт к значительному росту риска переломов шейки бедра, а более 7-ми лет — сопровождается ростом общего количества переломов [].

Следовательно, проблема изучения механизмов развития, диагностических подходов и тактики лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в настоящее время далека от своего полного разрешения. Одним из ниболее насущных вопросов является учет коморбидной патологии — как сопутствующей (сосуществующей), так и непосредственно патогенетически связанной с ГЭРБ или ее лечением, в частности, ЖДА.

1.3. Патогенетическая взаимосвязь гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и железодефицитной анемии

В аспекте патофизиологических механизмов, лежащих в основе развития ГЭРБ и ЖДА, известно следующее.

Многочисленные сообщения в литературе свидетельствуют о том, что хеликобактерная инфекция, как и любая другая, не ограничивается только местным воздействием на слизистую оболочку желудка, но и способна проявить и системные эффекты (воспалительные, аутоиммунные, аллергические и др.) [289].

Это приводит к развитию реакции со стороны других органов и систем, может способствовать возникновению внегастральных патологических состояний, в том числе формированию сосудистых и аутоиммунных заболеваний, а также заболеваний крови, среди которых чаще всего возникает железодефицитная анемия [, ].

Этот факт, как утверждают многие учёные [, , ] обусловлен тем, что H. pylori относится к тому вирулентному агенту, который поглощает и использует для своей жизнедеятельности значительное количество железа и может конкурировать с хозяином за содержание запасов железа [].

H. pylori так же, как и другие грамотрицательные бактерии, вступают в сложные конкурентные взаимодействия за железо. Для этого используется синтезируемый им сидерофор фенолятного или гидросоматного типа, в дальнейшем он соединяется с ферратом сидерофилов с последующей экстракцией железа с поверхности клеток. Возможен непосредственный лизис клеток под воздействием продуцируемых H. рylori уреазой и леуциназой с извлечением железа макроорганизма (человека), переваривание гемоглобина в условиях ассимилирования гема с образованием сидероформ, позволяющих извлекать железо макроорганизма (пациента). Более того, процесс всасывания и усвоения железа может нарушаться вследствие повышения интрагастрального рН при распространённых вариантах H. рylori-ассоциированного гастрита. При гипохлоргидрии нарушается процесс окисления железа, что необходимо для дальнейшего всасывания. Об этом нарушении всасывания железа у НР-инфицированных больных также свидетельствуют данные экспериментальных исследований [].

Наличие на слизистой оболочке H. pylori способствует развитию железодефицитной анемии как у взрослых, так и у детей [, ].

Причём, выраженность анемии зависит не только от объёма поражённой слизистой оболочки, но и от разновидности персистирующего H. рylori. В частности, как утверждают Dhaeneus L., Szczebara F., Van Nieuwenhuyse S. et al (1999) [] все четыре типа разновидностей штаммов хеликобактерных микроорганизмов (H. felis, H. acinonyx, H. mustelal) за исключением H. рylori, использующего железо из человеческого лакитоферрина, получают железо для своей жизнедеятельности из гема и гемоглобина.

Другие разновидности Helicobacter способны использовать для своего роста достаточно широкий диапазон источников железа (лактоферрин, трансферрин, гем и гемоглобин). Обнаруженная у H. рylori способность использовать человеческий лактоферрин как источник железа определяет особую вирулентность хеликобактеной инфекции [].

У H. рylori-позитивных больных имеется более низкий уровень сывороточного ферритина и железа по сравнению с H. рylori негативными больными [, ], причём, у больных с атрофическим гастритом, ассоциированным с H. рylori-инфекцией, данные показатели «железного» статуса были более низкие [].

В 2008 году Mubsen K. и Coben D. опубликовали результаты метаанализа 19 эпидемиологических исследований, 6 экспериментальных работ и 12 серий клинических наблюдений, проведенных в разных странах мира, посвященных взаимосвязи H. pylori-инфекцией и ЖДА [].

В мета-анализе ассоциации ЖДА и H. pylori включено 7 исследований: расчёт суммарных показателей показал двухкратное повышение риска ЖДА у H. pylori-негативных. Причём, у этих H. pylori-инфицированных пациентов, как утверждают авторы, достоверно чаще и более наглядно наблюдалось снижение уровня ферритина.

Сходные результаты также были получены Cboe Y.H., Kim S.K., Hond Y.C. (2000), Cboe Y.H., Knov Y.S., Jung M.K. (2001) [, ] у школьников в возрасте от 10 до 15 лет. У этих детей средний уровень гемоглобина при наличии H. pylori был статистически достоверно ниже и в 5,6 раза чаще встречался дефицит ферритина []. С большей степенью достоверности эти нарушения проявлялись по мере увеличения длительности срока инфицирования ребёнка.

Наглядным подтверждением этому факту является результат оценки лечения ЖДА и H. pylori-позитивных больных, проведенных Cboe Y.H., Kim S.K., Son B.K. (1999); Gessner D.B., Baggett H.C., Mutb P.T. et al (2006) [], где авторы установили, что эрадикация H.pylori приводит как к повышению уровня ферритина (то есть восстановлению запасов железа) так и к нормализации уровня гемоглобина. Причём, эрадикация H. pylori была эффективна как в сочетании с приёмом препаратов железа, так и без таковых [].

В то же время, Konno M., Muraoka S., Takahashi M. (2000) [] доказали, что традиционно используемая корреляция дефицита железа в лечении ЖДА при хеликобактерной инфекции оказывается неоправданной.

Более того, многие исследователи считают, что ЖДА благоприятно влияет на уничтожение H. pylori. Введение избыточного количества железа усугубляет тяжесть инфекционного процесса, снижает резистентность макроорганизма. Присутствие экзогенного железа приводит к усилению размножения H. pylori. Поэтому, при лечении больных с ЖДА, ассоциированной H. pylori, рекомендовано использовать эрадикационную терапию без дополнительного приёма препаратов железа [, ].

Причину снижения уровня железа в организме больных ГЭРБ некоторые исследователи связывают с падением уровня кислотности, особенно в случаях длительного приёма ингибиторов протонной помпы, поскольку в этих случаях вызванная кислотосупрессия приводит к нарушению основных функций и физиологических свойств соляной кислоты, включающих инициацию переваривания и денатурацию белков, участие в абсорбции биологически активных веществ и микроэлементов, в том числе и железа, недостаток которого является одним из факторов формирования ЖДА [, , , 0].

Ряд исследователей [, , ] считает, что одной из причин формирования железодефицитной анемии у больных ГЭРБ может быть системное воспаление, которое может непосредственно влиять не только на процесс формирования ГЭРБ [], но и на угнетение костного мозга, создавая явные предпосылки для развития анемии.

Побочные эффекты ИПП, помимо связанных с глубоким подавлением кислотообразующей функции желудка, могут иметь и совершенно другую природу. Несомненно, что фармакологическая мишень ИПП — Н+/К+-АТФаза париетальных клеток — является органонеспецифическим ферментом. Однако в цитоплазме многих клеток локализуется близкий по биохимическому строению фермент — васкулярная Н+-АТФаза, активность которой, в той или иной степени, может быть подавлена при использовании ИПП, а это может привести к нарушению таких важнейших функций, как фагоцитарная активность лейкоцитов, костная резорбция, ацидификация, абсорбция витамина В12, кальция, среди прочих — и железа и, следовательно, стать одной из причин формирования сопутствующей железодефицитной анемии при ГЭРБ [, ].

Таким образом, данные литературы, несомненно, свидетельствуют о том, что до настоящего времени многие патогенетические механизмы формирования ГЭРБ, особенностей её клинического течения, появления при ней сопутствующей патологии, в том числе ЖДА, как и способы лечения этой категории больных по-прежнему не имеют однозначного решения, а, следовательно, необходимы дальнейшие исследования по раскрытию узловых вопросов ГЭРБ с сочетанной патологией.

**ГЛАВА 2**

**МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

2.1. Методы исследования больных

Под наблюдением находились 107 больных неэрозивной формой ГЭРБ без сочетанной патологии (45 студентов) и с сопутствующей ЖДА (62 студента), а также 20 здоровых лица, которые вошли в группу контроля.

Все участники добровольно дали свое информированное согласие на участие в проведении данного исследования.

Диагноз основного заболевания (ГЭРБ) устанавливали на основании рекомендации монреальского консенсуса с учетом отраслевых стандартов, принятых в Украине [1, 121].

При постановке диагноза учитывали наличие типичных для ГЭРБ клинических пищеводных проявлений (изжога, регургитация, дисфагия), подтвержденных результатами эзофагогастродуоденоскопии, рентгеноскопии пищевода и желудка, рН-метрией, а также результатами общих анализов мочи, кала и крови.

При наличии исследуемой сопутствующей патологии у больных ГЭРБ учитывали наличие симптомов, наиболее характерных для ЖДА (общая слабость, снижение работоспособности, быстрая утомляемость и др.), уровень снижения в крови гемоглобина, количества эритроцитов, цветного показателя и содержания железа.

Больных с наличием симптомов других заболеваний внутренних органов в группу исследований не включали.

Оценку качества жизни пациентов проводили, используя унифицированный опросник SF-36, который включает оценку шкалы физического здоровья: ролевого физического функционирования (RP), физического функционирования (PF), шкалы боли (ВР) и общего здоровья (GH), а также шкалы психического здоровья: ролевого эмоционального функционирования (RF), шкалы жизнеспособности (VT), психического здоровья (МН) и социального функционирования (SF). Показатели каждой шкалы варьировали от 0 (самый низкий уровень) до 100 баллов (уровень полного здоровья).

Определение мелатонина в сыворотке крови проводили иммуноферментным методом с использованием стандартного набора реактивов фирмы JBL (производства Германии).

Гастрин в сыворотке крови определяли также иммуноферментным методом с использованием реактивов Bionit Plc. (производства Финляндии).

Определение содержания SH-групп и активности супероксиддисмутазы в сыворотке крови проводили колориметрическим методом, описанным Tert N. W. и Tietz W. (1998).

Важно отметить, что забор крови как у больных ГЭРБ, так и у здоровых лиц контрольной группы проводили строго в одно и то же время с 7:30 до 8:00 утра, с учетом времени года, поскольку уровень определения биологически активных веществ, особенно мелатонина, тесно связан с суточными биоритмами и временами года.

Для оценки желудочной секреции использовали способ интраградной рН-метрии с применением специальных двухоливных рН-зондов с сурьмянокаломелевыми электродами (антральным и корпусным) на аппарате ИЖК-2 (производства Украины) по стандартной методике.

Качественные показатели описывали в абсолютных и относительных (процентных) величинах. Характер распределения количественных признаков, оцененный графическим способом, был близким к нормальному, что позволило применить параметрические методы статистики [62]. Описание центральной закономерности осуществлено с помощью средней арифметической величины (М), вариативность признака характеризовали с вычислением стандартной ошибки средней (m). Вероятность отличия выборок по количественным и частотным показателям вычисляли с помощью t-критерия Стьюдента.

Связь количественных показателей была приближена к прямолинейной, что позволило оценивать ее методом парного корреляционного анализа по Пирсону с вычислением коэффициента корреляции r.

Во всех статистических расчетах пороговой величиной уровня значимости р выбрана 0,05 [63]. В случае множественных сравнений применяли поправку Бонферони (в качестве критического значения р брали произведение порогового значения р 0,05 и количества сопоставлений) [100].

Ведение банка данных исследования, базовые расчеты производных показателей, частотную характеритику признаков, построение диаграмм проводили с помощью программного обеспечения Microsoft Excel 2010 (лицензия № 01631-551-3027986-27852) [63], все вычисления осуществляли средствами Statsoft Statistica 8.0 (лицензия № STA862D175437Q) [100].

2.2. Клиническая характеристика контингента

В исследование были включены две группы больных с неэрозивной формой ГЭРБ в возрасте от 18 до 23 лет, находившихся на стационарном лечении в гастроэнтерологическом отделении Студенческой городской больницы г. Харькова.

В первую группу (сравнения) вошли 45 студентов больных ГЭРБ без сочетанной патологии. Среди них мужчин было 38 (84,4±5,40 %), женщин — 7 (15,6±5,40), средний возраст пациентов составлял 21,2±2,10 лет.

Ведущей жалобой у 39 больных (86,7±5,07 %) была изжога, которая возникала у 33 (73,3±5,07 %) пациентов несколько раз в день, у 6 (13,3±5,07 %) больных она появлялась 1 раз в сутки и чаще утром натощак (рис 2.1).

Рис. 2.1. Частотная характеристика первой группы по жалобам, вы ходящим на первый план

У остальных 6 больных (13,3±5,07 %) среди жалоб на передний план выступала отрыжка кислым, из них у 3 (6,7±3,72 %) пациентов этот симптом сопровождался неприятным ощущением в области эпигастрия, которое проходило самостоятельно после отрыжки (см. рис 2.1).

Все эти симптомы, характерные для ГЭРБ у большей части пациентов, у 38 больных (84,4±5,40 %) возникли впервые 1–2 месяца назад, у остальных 7 больных (15,6±5,40 %) — более года назад (рис. 2.2).

Рис. 2.2 Частотная характеристика первой группы по длительности анамнеза

При эзофагогастрофиброскопии у всех 45 больных выявлено наличие неэрозивного эзофагита (эритемы и отека слизистой оболочки нижней трети пищевода).

У 18 больных, которым проводили дополнительно рентгенологическое исследование пищевода и желудочно-кишечного тракта, результаты исследования практически полностью совпадали с данными фиброгастродуоденоскопии.

Кислотность желудочного сока у 42 больных (93,3±3,72 %) была повышенной, у 3 пациентов (6,7±3,72 %) она соответствовала уровню показателей здоровых студентов контрольной группы. В среднем, у пациентов первой группы уровень рН в антруме (5,12±0,15) и в корпусе (0,89±0,06) был статистически достоверно (р˂0,001) ниже, чем у здоровых студентов контрольной группы (7,21±0,12 и 1,61±0,10 соответственно).

Результаты общих исследований мочи, кала, а также крови, включая содержание гемоглобина (в среднем 128,4±12,8 г/л), количество эритроцитов (в среднем 4,2±0,03 Т/л), цветной показатель (в среднем 0,96±0,04), уровень железа (в среднем 18,1±1,86 мкмоль/л) статистически достоверно не отличались от референтных величин (рис. 2.3).

Рис. 2.3. Результаты исследования крови больных ГЭРБ без сочетанной патологии, с сопутствующей ЖДА и здоровых студентов

Во второй (основной) группе, включавшей 62 больных ГЭРБ с сопутствующей ЖДА, мужчин было 53 (85,5±4,47 %), женщин — 9 (14,5±4,47 %), средний возраст пациентов составлял 21,4±2,1 лет. По полу и возрасту данная группа была сопоставимой с группой сравнения (различия по критерию Стьюдента статистически не достоверны при р>0,05 (рис. 2.4).

Рис. 2.4. Частотная характеристика контрольной, основной групп и группы сравнения по гендерному признаку

В клинической картине среди больных этой группы наиболее частой жалобой была отрыжка воздухом (у 40 пациентов — 64,5±6,08 %), у 5 больных (8,1±3,46 %) — регургитация, изжогу отмечали 17 больных (27,4±5,67 %) (рис. 2.5).

Рис. 2.5. Частотная характеристика второй группы по жалобам, выходящим на первый план по длительности анамнеза

У половины больных параллельно с этими жалобами в клинике присутствовали ощущения тяжести, вздутия и переполнения желудка после еды.

Среди больных этой основной группы ГЭРБ была выявлена впервые у 32 студентов (51,6±6,35 %), год назад — у 10 больных (16,1±4,67 %), 2–3 года назад — у остальных 20 пациентов (32,3±5,94 %), рис. 2.6.

Кислотность желудочного сока среди больных этой группы была повышенной у 12 больных (19,4±5,05 %), оставалась на верхней границе нормы или была несколько выше её — у 50 пациентов (80,6±5,05 %).

Рис. 2.6. Процентное соотношение больных второй группы по длительности анамнеза

В среднем величина рН в данной группе как в корпусе (1,32±0,06), так и в антруме (6,14±0,17) была статистически достоверно выше, чем в первой группе больных без сочетанной патологии, но оставалась ниже, чем в группе здоровых лиц, хотя разница при сравнении между ними была статистически недостоверной (р˃0,05) (табл. 2.1).

При эзофагогастродуоденоскопии у всех 62 пациентов констатировано наличие эритемы и отека слизистой оболочки пищевода — т. е. неэрозивный эзофагит.

Одновременно все пациенты этой группы, кроме жалоб, характерных для ГЭРБ, отмечали наличие у них нарастающей общей слабости, быстрой утомляемости, снижение работоспособности. Причем, с появлением этих дополнительных жалоб у больных констатированы изменения в анализах крови: более низкие показатели уровня гемоглобина в диапазоне от 105  г/л до 90 г/л (в среднем 101,1±2,34 г/л при референтной норме 129,3±1,15 г/л, р<0,05), цветного показателя — от 0,80 до 0,65 (в среднем 0,74±0,04 при норме 0,97±0,07, р<0,05), количества эритроцитов от 3,1×1012/л до 3,6×1012/л (в среднем 3,4±0,15×1012/л при норме 4,29±0,03×1012/л, р<0,05), а также содержания железа от 9,8 ммоль/л до 7,5 ммоль/л (в среднем 9,42±1,15 ммоль/л при норме 19,2±1,86 ммоль/л, р<0,05).

*Таблица 2.1*

**Средние показатели рН-метрии у больных ГЭРБ без сочетанной патологии, с сопутствующей ЖДА
и здоровых лиц контрольной группы**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показатели рН-метрии | Больные ГЭРБ | Контрольная группа | Степень достоверности |
| без сочетанной патологии | с сопутствующей ЖДА |
| Корпус | 0,89±0,06 | 1,32±0,06 | 1,61±0,1 | р1˂0,001р2˃0,05р3˂0,001 |
| Антрум | 5,12±0,15 | 6,14±0,17 | 7,21±0,12 | р1˂0,001р2˃0,05р3˂0,001 |

Примечания:

1. р1 — степень достоверности различий между группами больных ГЭРБ с сопутствующей ЖДА и контроля

2. р2 — между группой сравнения и контролем;

3. р3 — между основной группой и группой сравнения.

Вышеизложенные дополнительные жалобы и выявленные изменения в крови (см. рис. 2.3) позволили диагностировать в данной группе больных ГЭРБ наличие сопутствующей железодефицитной анемии легкой степени. Больных со второй и третьей степенями тяжести анемии, как и больных с эрозивной формой ГЭРБ, наличием других заболеваний внутренних органов (включая систему пищеварения) в исследование не включали.

2.3. Клиническая характеристика здоровых лиц контрольной группы

Контрольная группа здоровых лиц состояла из 20 здоровых студентов, давших добровольное согласие на участие в эксперименте. Из них мужчин было 17 (85,0±7,98 %), женщин 3 (15,0±7,98 %). В возрасте от 18 до 20 лет насчитывалось 9 (45,0±11,12 %) человек, остальные 11 (55,0±11,12 %) студентов были в возрасте от 20 до 25 лет. Средний возраст группы контроля составлял 20,9±2,10 лет. То есть, по полу и возрасту эти здоровые студенты практически не отличались от больных ГЭРБ как первой, так и второй лечебных групп (см. рис. 2.4; рис. 2.7).

Рис. 2.7. Средний возраст больных ГЭРБ первой, второй групп и здоровых лиц группы контроля

Все студенты, вошедшие в группу контроля, жалоб при осмотре не предъявляли. Общие клинические анализы мочи, кала, крови (включая уровень гемоглобина, эритроцитов, цветного показателя и содержания железа) полностью совпадали с величинами, характерными для здоровых людей (см. рис. 2.3). При ультразвуковом исследовании (УЗИ), рентгенологическом, эзофагогастродуоденоскопическом исследованиях патологических изменений со стороны других внутренних органов не выявлено.

Поэтому средние показатели их лабораторно-инструментальных исследований были приняты нами за норму.

**ГЛАВ****А 3**

**ПОКАЗАТЕЛИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ ГЭРБ
С СОПУТСТВУЮЩЕЙ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИЕЙ,
БЕЗ СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИИ
И ЗДОРОВЫХ ЛИЦ КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЫ**

В последние годы при раскрытии факторов, участвующих в механизме формирования заболеваний внутренних органов, особое внимание уделяется изучению показателей качества жизни пациентов [, , , , ].

Такой подход к изучению КЖ у больных не случаен, поскольку КЖ на современном этапе развития медицины признано одним из ключевых понятий общего благополучия человека [, 16, 35, 99], а результаты субъективной оценки здоровья самим пациентом являются часто наиболее достоверными и убедительными, так как достаточно объективно способны отразить многие важные аспекты его здоровья, раскрыть особенности клинических проявлений болезни и одновременно понять отношение его к лечению и степень удовлетворенности им [, , , ].

Особого внимания эта проблема заслуживает при обследовании и лечении больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, которая стала, по мнению международных экспертов, в нынешнем тысячелетии доминирующим заболеванием пищеварительной системы с высокой степенью риска развития тяжелых осложнений и появлением сопутствующих заболеваний других органов, в том числе и железодефицитной анемии [, , , ].

Причем, как утверждает ряд исследователей [, ], у больных ГЭРБ даже с неэрозивной формой, несмотря на отсутствие повреждений слизистой оболочки пищевода, данная форма патологии сопровождается клиническими проявлениями, которые оказывают на КЖ больных не меньшее отрицательное влияние, чем эрозивный эзофагит.

Поэтому, не случайно многие исследователи [, , , , ] считают, что основной критерий эффективности лечения больных неэрозивной формой ГЭРБ — медицинское устранение симптомов болезни и обусловленное им повышение КЖ пациентов.

По данным наших исследований, у всех больных ГЭРБ самооценочный балл КЖ по всем шкалам опросника SF-36 был значительно ниже, чем у здоровых студентов контрольной группы.

В частности, если в группе контроля самооценочный показатель КЖ по всем шкалам находился в диапазоне от 100 до 70 баллов, то среди больных ГЭРБ его уровень опускался до 30 баллов и не поднимался выше 71 балла.

В среднем, как видно из таблиц, в группах больных ГЭРБ как без сочетанной патологии (1-я группа сравнения), так и особенно с сопутствующей ЖДА (2-я группа, основная) показатели КЖ по всем шкалам опросника как физического здоровья (физическое функционирование, ролевое физическое функционирование, интенсивность боли, общее здоровье), так и психического здоровья (жизнеспособность, социальное функционирование, ролевое эмоциональное функционирование, психическое здоровье) были ниже, чем в группе контроля и эта разница между ними была статистически достоверной (р˂0,001), табл. 3.1.

Более того, нами выявлено, что у больных ГЭРБ с сопутствующей ЖДА (2-я, основная, группа) показатели КЖ находились на более низком уровне не только по сравнению с группой здоровых лиц (нормой), но и средними показателями первой группы больных без сочетанной патологии.

Причем, если по шкалам физического функционирования, ролевого физического функционирования, интенсивности боли, социального функционирования, ролевого эмоционального функционирования разница в снижении была статистически недостоверной (р˃0,05), то по шкалам психического здоровья, шкалы жизнеспособности и общего здоровья показатели КЖ в группе больных ГЭРБ с сопутствующей ЖДА были статистически достоверно (р˂0,05) ниже, чем у больных ГЭРБ без сочетанной патологии.

*Таблица 3.1*

**Средние показатели качества жизни больных ГЭРБ без сочетанной патологии, с сопутствующей ЖДА и здоровых лиц контрольной группы**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Шкалы качества жизни | Больные ГЭРБ | Здоровые лица контрольной группы, n=20 | Степень достоверности |
| Без сопутствующей патологии (1-я группа), n=45 | С сопутствующей ЖДА (2-я группа), n=62 |
| Физическое функционирование (PF) | 50,6±3,6 | 47,3±3,9 | 84,5±4,0 | р1˂0,001р2˂0,001р3˃0,05 |
| Ролевое физическое функционирование (RP) | 43,1±3,2 | 40,1±4,2 | 71,4±3,0 | р1˂0,001р2˂0,001р3˃0,05 |
| Интенсивность боли (BR) | 47,1±3,2 | 42,0±4,0 | 76,3±4,0 | р1˂0,001р2˂0,001р3˃0,05 |
| Общее здоровье (GH) | 42,5±3,9 | 30,1±3,8 | 74,9±4,1 | р1˂0,001р2˂0,001р3˂0,05 |
| Жизнеспособность (VT) | 52,4±3,0 | 38,6±3,6 | 80,5±3,2 | р1˂0,001р2˂0,001р3˂0,05 |
| Социальное функционирование (SF) | 51,8±4,0 | 48,1±3,8 | 81,4±4,2 | р1˂0,001р2˂0,001р3˃0,05 |

*Продолж. табл. 3.1*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Шкалы качества жизни | Больные ГЭРБ | Здоровые лица контрольной группы, n=20 | Степень достоверности |
| Без сопутствующей патологии (1-я группа), n=45 | С сопутствующей ЖДА (2-я группа), n=62 |
| Ролевое эмоциональное функционирование (RF) | 45,7±3,8 | 40,3±3,6 | 78,6±3,5 | р1˂0,001р2˂0,001р3˃0,05 |
| Психическое здоровье (МН) | 42,9±3,3 | 32,6±3,2 | 75,1±3,7 | р1˂0,001р2˂0,001р3˂0,05 |

Примечания:

1. р1 — степень достоверности различий между больными ГЭРБ с сопутствующей ЖДА и нормой

2. р2 — между больными группой сравнения и нормой;

3. р3 — между больными основной группы и группы сравнения.

Наглядным подтверждением этому служат выписки из историй болезни.

Больной А. (история болезни № 3641), 23 лет, находился на стационарном лечении в гастроэнтерологическом отделении Харьковской городской студенческой больницы с диагнозом: Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Неэрозивная форма, рефлюкс-эзофагит.

При поступлении больной предъявлял жалобы на изжогу и чувство жжения за грудиной, распространяющееся кверху от мечевидного отростка, усиливающиеся после обильного приема пищи и наклона туловища вперед.

Эти симптомы появились впервые около двух месяцев назад, но за медицинской помощью не обращался.

В связи с ухудшением состояния и появлением более частых приступов изжоги больной обратился к врачу поликлиники, который направил пациента на стационарное лечение.

При осмотре: больной правильного телосложения, несколько повышенного питания (рост 172 см, вес 78 кг), кожные покровы и видимые слизистые оболочки нормальной окраски, чистые.

В легких — дыхание везикулярное, хрипов нет, перкуторный звук не изменён.

Сердце — тоны ясные, ритмичные. Патологические шумы не выслушиваются. Артериальное давление 120/80 мм. рт. ст.

Язык обложен белым налетом, больше у корня. Живот мягкий, при глубокой пальпации болезненный в области эпигастрия. Печень, селезенка не пальпируются. Физиологические оправления в норме.

Общие клинические анализы крови, мочи, кала без отклонений от нормы.

При ФГДС: слизистая оболочка пищевода гиперемирована, в нижней трети отдела слегка отечна. В желудке умеренное количество слизи с примесью желчи. Перистальтика ускорена, средними волнами. Слизистая оболочка желудка без видимой патологии. Заключение: неэрозивный эзофагит.

УЗИ: печень эхооднородна, контуры её ровные без патологических теней. Внутрипеченочные протоки не расширены, сосудистый рисунок не изменён. Желчный пузырь — обычных размеров, стенки не уплотнены, внутренняя структура эхосвободна. Поджелудочная железа в размерах не увеличена, Вирсунгов проток не уширен. Почки нормальной конфигурации и размеров, конкрементов нет. Мочеточники не уширены. Заключение: патологии со стороны внутренних органов не выявлено.

рН-метрия: гиперацидное состояние с пониженной ощелачивающей функцией желудка (рН тела — 0,92; рН антрума — 5,1; при норме 1,61±0,10 и 7,2±0,12 соответственно).

Показатели КЖ согласно самооценке больного (как видно на рис. 3.1) были значительно снижены по сравнению с показателями здоровых студентов группы контроля.

Рис. 3.1. Показатели качества жизни больного А. по сравнению со здоровыми лицами контрольной группы

Более наглядно снижение показателей уровня КЖ наблюдались у студента Б., 22 лет (история болезни № 987), который также находился на стационарном лечении в гастроэнтереологическом отделении Харьковской городской студенческой больницы с диагнозом ГЭРБ-эзофагит (неэрозивная форма) с сопутствующей железодефицитной анемией легкой степени.

При поступлении предъявлял жалобы на постоянную отрыжку воздухом или съеденной пищи и периодически возникающую изжогу 1–2 раза в неделю.

Больным себя считает около трех лет, периодически короткими курсами лечился амбулаторно. Однако, за последние 2–3 месяца на фоне отмены препаратов и несоблюдения предписанной диеты самочувствие ухудшилось, стал замечать, что параллельно с отрыжкой и учащением изжоги появились общая слабость, снижение физической активности, в связи с чем был направлен на стационарное лечение.

При осмотре: больной правильного телосложения, слегка пониженного питания (рост 172 см, вес 61 кг). Кожа и видимые слизистые оболочки слегка бледные.

В легких — визикуляное дыхание, хрипы не выслушиваются.

Сердце — тоны ясные, ритмичные, патологических шумов нет. Артериальное давление 115/70 мм. рт. ст.

Язык густо обложен белым налетом. Живот мягкий, болезненный при пальпации в области эпигастрия. Печень не увеличена, селезенка не пальпируется. Физиологические оправления в норме.

При ФГДС — слизистая оболочка пищевода гиперемирована, в нижней трети отечна. В желудке умеренное количество слизи с примесью желчи. Перистальтика несколько снижена, слизистая оболочка пищевода без видимой патологии. Заключение: неэрозивный эзофагит.

При рентгенографии: пищевод и кардиальный отдел свободно проходим. В нижней трети пищевода складки слизистой оболочки несколько утолщены, наблюдается ретроградный заброс контрастной массы в пищевод. Желудок горизонтально расположен, натощак содержит небольшое количество жидкости и слизи, контуры четкие, складки слизистой оболочки параллельно расположены, несколько утолщены. Эвакуация и перистальтика не нарушены.

рН-метрия: уровень кислотности в корпусе 1,30; в антруме 6,2.

УЗИ внутренних органов: печень эхооднородна, контуры её ровные без патологических теней. Внутрипеченочные протоки не расширены, сосудистый рисунок не изменён. Желчный пузырь — обычных размеров, стенки не уплотнены, внутренняя структура эхосвободна. Поджелудочная железа в размерах не увеличена, Вирсунгов проток не уширен. Почки нормальной конфигурации и размеров, конкрементов нет. Мочеточники не уширены. Заключение: патологии со стороны внутренних органов не выявлено.

Анализ крови: уровень гемоглобина 94 г/л; цветной показатель — 0,76; количество эритроцитов — 3,2×1012/л; содержание железа — 8,6 ммоль/л, ферритина — 10 нг/мл.

Общие анализы мочи, кала без отклонений от нормы.

Показатели самооценки КЖ больного Б. приведены на рис. 3.2.

Рис. 3.2. Показатели качества жизни больного Б. по сравнению со здоровыми лицами контрольной группы

То есть, у данного больного Б., страдающего неэрозивной формой гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, рефлюкс-эзофагитом с наличием сопутствующей железодефицитной анемии самооценочный балл показателей КЖ был существенно ниже не только по сравнению с группой здоровых студентов, но и предыдущего больного А., страдающего той же гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью неэрозивной формы, но без сочетанной патологии. Особенно эта разница выражена при сравнении показателей уровня общего здоровья, жизнеспособности и психического здоровья.

**ГЛАВ****А 4**

**СОДЕРЖАНИЕ МЕЛАТОНИНА У БОЛЬНЫХ ГЭРБ
С СОПУТСТВУЮЩЕЙ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИЕЙ,
БЕЗ СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИИ
И ЗДОРОВЫХ ЛИЦ КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЫ**

В последние годы особую роль в механизме формирования заболевания внутренних органов, в том числе и системы пищеварения, отводят мелатонину — нейрогормону, продуцируемого эпифизом, а также клетками слизистой оболочки дыхательных путей, поджелудочной и щитовидной желез, энтерохромаффинными клетками пищеварительного канала [, , , , ].

Причем, концентрация мелатонина в пищеварительном канале в 10–100 раз выше, чем в крови и в 400 раз выше, чем в эпифизе [75, , 87, 100, 126].

Такой повышенный интерес к этому нейрогормону неслучаен, поскольку, как на сегодня установлено, мелатонин обладает широким спектром многих жизненно важных свойств: гипотермическими, иммуномодифицирующими, принимает участие в регуляции сна и настроения, пролиферации и дифференцировке клеток [, , , ].

По данным исследований [], мелатонин обладает мощным антиоксидантным эффектом, что позволяет предупреждать повреждение слизистой оболочки пищеварительного канала под действием различных агрессивных факторов.

Наглядным подтверждением этому являются экспериментальные исследования [, ], в которых крысам в течение двух часов ежедневно вводили в пищевод раствор, идентичный желудочному соку.

В процессе исследования было констатировано массивное повреждение слизистой оболочки пищевода, включая перфорацию стенок. В контрольной группе животных, которым предварительно вводили мелатонин, таких повреждений не наблюдалось и это дало авторам основание полагать, что мелатонин оказывает мощный эзофагопротекторный эффект.

За счет своей уникальной способности инактивировать внутриклеточные свободные радикалы и ограничивать процессы окисления липидов, он обеспечивает универсальную защиту любых живых клеток от повреждения. Причем, мелатонин обеспечивает антиоксидантную защиту не только путем нейтрализации свободных радикалов кислорода и азота, но и за счет того, что увеличивает антиоксидантный статус организма в целом. Его антиоксидантная роль включает в себя повышение активности антиоксидантных ферментов — пируватоксидазы, конталазы, супероксиддисмутазы [, 57], усиление синтеза глютатиона и ослабление роли прооксидантных энзимов [, , ].

Ввиду достаточно селективного воздействия на мембраны митохондрий, мелатонин выступает в роли регулятора их биоэнергических функций [].

Циркулирующий в крови мелатонин может играть ключевую роль в качестве паракринной сигнальной молекулы для региональной координации клеточных функций. Этот циркулирующий в крови мелатонин за счет своей высокой липофильности может, действуя как типичный гормон, достичь далеко расположенных клеток-мишеней [, ].

Поскольку мелатонин оказывается мощным эндогенным «поглотителем» свободных радикалов, успешным иммуномодулятором и антиокидантом, поэтому он способен обеспечивать универсальную защиту клеток центральной нервной системы и периферических органов, вмешиваясь в патологические процессы любого происхождения [, ].

Кроме того, мелатонин в центральной нервной системе и на периферии проявляет отчетливую противовоспалительную активность с нарушением выработки провоспалительных цитокинов и повышение прочности соединителей ткани [].

Нельзя также игнорировать сдерживающее влияние мелатонина на апоптоз с одновременным усилением регенеративных процессов [].

Кроме того, мелатонин обладает прямым регулирующим эффектом на гладкие мышцы пищеварительного тракта, стимулируя (в высоких концентрациях) или угнетая (в низких концентрациях) перистальтику желудка и кишечника [, , ], а также тонуса нижнего пищеводного сфинктера [] поскольку обладает ингибирующим действием на цГМФ.

Более того, в экспериментах доказано, что мелатонин угнетает кислотопродукцию и это влияние реализуется через рецепторные механизмы [, ].

Поэтому, дальнейшее изучение уровня мелатонина, который оказывает существенное влияние на течение многих важных процессов в организме, а также на секреторную и моторную функцию органов желудочно-кишечного тракта, в том числе и на тонус НПС, а также состояние защитных свойств слизистой оболочки пищевода, то есть тех факторов, которые занимают центральное место в формировании ГЭРБ, являются актуальной проблемой для раскрытия патогенетических механизмов формирования и появление при ней сопутствующей ЖДА.

Исходя из изложенного, целью нашего исследования являлось изучение особенностей секреции мелатонина у больных ГЭРБ как без сочетанной патологии, так и с сопутствующей ЖДА.

Поэтому, изучение уровня мелатонина, особенностей его секреции у больных ГЭРБ, в том числе и с наличием сопутствующей ЖДА, является актуальной проблемой и требует дальнейших исследований.

При исследовании мелатонина в крови среди здоровых студентов контрольной группы нами установлено, что его уровень колебался от 18 до 30 пг/мл и в среднем был равен 24,2±1,1 пг/мл.

Среди больных ГЭРБ его уровень был значительно ниже, и его снижение довольно наглядно находилось в четкой зависимости от наличия у них сопутствующей ЖДА.

В частности, если в группе больных ГЭРБ без сочетанной ЖДА уровень мелатонина определялся в диапазоне от 10 до 22 пг/мл и в среднем составил 18,5±1,8 пг/мл, то в группе больных ГЭРБ с сопутствующей ЖДА уровень мелатонина был еще ниже (от 6 до 13 пг/мл) и в среднем составил 10,4±1,6 пг/мл, статистически достоверно ниже не только нормы, но и больных ГЭРБ без сочетанной патологии, р<0,05 (табл. 4.1).

*Таблица 4.1*

**Содержание мелатонина у больных ГЭРБ с сопутствующей ЖДА,
без сочетанной патологии и здоровых лиц контрольной группы**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показатель | Больные ГЭРБ | Контрольная группа (n=20) | р-степень достоверности |
| С сопутствующей ЖДА, (n=64) | Без сочетанной патологии (n=43) |
| Мелатонин, пг/мл | 10,4±1,6 | 18,5±1,8 | 24,2±1,1 | р1˂0,001р2˂0,01р3˂0,001 |

Примечания:

1. р1 — степень достоверности различий между больными ГЭРБ с сопутствующей ЖДА и нормой

2. р2 — между больными группой сравнения и нормой;

3. р3 — между больными основной группы и группы сравнения.

Подтверждением этих фактов могут служить следующие выписки из историй болезни.

Пациент П., 22 лет (история болезни № 2776), находился на стационарном лечении в гастроэнтерлогическом отделении городской студенческой больницы с диагнозом: «Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, неэрозивная форма. Рефлюкс-эзофагит».

При поступлении предъявлял жалобы на частую изжогу, возникающую обычно во время приема пищи, появление ощущения «коликов» за грудиной, которые несколько стихали после отрыжки — кислым или накануне съеденной пищей.

Больным считал себя около года, но к врачам ранее не обращался и медикаментов не принимал.

Объективно: правильного телосложения (рост 175 см, вес 73 кг). Кожные покровы бледно-розовые, чистые.

В легких — дыхание везикулярное, хрипов нет.

Тоны сердца ясные, ритмичные, частота сердечных сокращений — 72 удара в минуту, артериальное давление — 120/80 мм. рт. ст.

Живот мягкий, при глубокой пальпации несколько болезненный в области эпигастрия.

Печень и селезенка не выступают из-под края реберной дуги.

Физиологические оправления в норме.

Клинические анализы крови, мочи, кала, общие биохимические анализы крови — в пределах нормы.

По данным ФГДС слизистая оболочка пищевода несколько гиперимирована, отечна. В желудке умеренное количество белой пенистой жидкости. Слизистая оболочка обычной окраски, без изменений.

Заключение: эзофагит.

УЗИ: печень эхооднородна, контуры её ровные без патологических теней. Внутрипеченочные протоки не расширены, сосудистый рисунок не изменён. Желчный пузырь обычных размеров, стенки не уплотнены, внутренняя структура эхосвободна. Поджелудочная железа в размерах не увеличена, Вирсунгов проток не уширен. Почки нормальной конфигурации и размеров, конкрементов нет. Мочеточники не уширены. Заключение: патологии со стороны внутренних органов не выявлено.

Данные рН-метрии: в корпусе — 0,9; в антруме — 4,9.

Содержание мелатонина в сыворотке крови снизился по сравнению с нормой до 16,4 пг/мл (рис. 4.1).

Рис. 4.1. Содержание мелатонина в сыворотке крови у больного П. по сравнению с данными контрольной группы

Примером более выраженного снижения уровня мелатонина в сыворотке крови может служить выписка из истории болезни № 3656 больного Д., 22 лет, находившегося на лечении в том же гастроэнтерелогическом отделении с диагнозом: «Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, неэрозивная форма с сопутствующей ЖДА, легкая степень тяжести».

При поступлении больной предъявлял жалобы на постоянную отрыжку воздухом, неприятные ощущения за грудиной во время еды, периодически появляющуюся изжогу, особенно после шоколада и томатов. Больным считает себя около двух лет. Год назад однократно лечился около месяца амбулаторно.

За последние 3–4 месяца эти симптомы начали тревожить чаще и одновременно начали беспокоить общая слабость, снижение работоспособности, которые побудили больного к госпитализации.

При осмотре: правильного телосложения (рост 169 см, вес 65 кг) Кожные покровы чистые, несколько бледные.

В легких — дыхание везикулярное, хрипов нет.

Тоны сердца ясные, ритмичны, частота сердечных сокращений 72 удара в минуту, артериальное давление 120/80 мм. рт. ст.

Живот мягкий, при глубокой пальпации несколько болезненный в области эпигастрия.

Печень и селезенка не выступают из-под края реберной дуги.

Физиологические отправления в норме.

Общие анализы мочи, кала — без особенностей.

Анализ крови: гемоглобин — 95 г/л; эритроциты — 3,1×1012/л; цветной показатель — 0,85; сывороточное железо — 10 ммоль/л; ферритин — 11 мкг/л.

рН-метрия: в корпусе — 1,1; в антруме — 6,0.

При ФГДС: пищевод свободно проходим, слизистая оболочка отечна, гиперемирована. Желудок — обычной формы, содержит повышенное количество пенистой жидкости. Слизистая оболочка желудка обычной окраски, грубых изменений нет.

Заключение: ГЭРБ, неэрозивная форма.

При рентгеноскопии: пищевод свободно проходим, намечается расширение просвета пищевода и перестройка рельефа его слизистой оболочки. Желудок обычной формы, эвакуация не нарушена. Перистальтика несколько ослаблена.

УЗИ внутренних органов: печень эхооднородна, контуры её ровные без патологических теней. Внутрипеченочные протоки не расширены, сосудистый рисунок не изменён. Желчный пузырь обычных размеров, стенки не уплотнены, внутренняя структура эхосвободна. Поджелудочная железа в размерах не увеличена, Вирсунгов проток не уширен. Почки нормальной конфигурации и размеров, конкрементов нет. Мочеточники не уширены. Сердце: аорта — амплитуда обычная, средними волнами, толщина стенки 0,12 см, диаметр 2,7 см, степень раскрытия створок — 1,85 см. Левое предсердие — 2,3 см в диаметре, левый желудочек: конечно-систолический размер — 3,5 см; конечно-диастолический размер — 4,2 см, толщина задней стенки левого желудочка — 0,95 см, толщина межжелудочковой перегородки — 0,85 см, фракция выброса — 58 %, митральный клапан интактен, правый желудочек — 2,3 см в диаметре, правое предсердие — 2,5 см в диаметре.

Заключение: патологии со стороны внутренних органов не выявлено.

Уровень мелатонина в сыворотке крови снизился до 8,1 пг/мл (рис. 4.2).

Рис. 4.2. Содержание мелатонина в сыворотке крови у пациентов из клинического примера и лиц контрольной группы

То есть, наличие у больного ГЭРБ с сопутствующей ЖДА, как видно на рис. 4.2, приводит к еще большему снижению уровня мелатонина не только по сравнению с нормой, но и по сравнению с данными предыдущего больного ГЭРБ без сочетанной патологии.

**ГЛАВ****А 5**

**СОДЕРЖАНИЕ ГАСТРИНА У БОЛЬНЫХ ГЭРБ
С СОПУТСТВУЮЩЕЙ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИЕЙ
И БЕЗ СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИИ
И ЗДОРОВЫХ ЛИЦ КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЫ**

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь является наиболее частым кислотозависимым заболеванием, поскольку слизистая оболочка пищевода по сравнению со слизистой оболочкой желудка не обладает целым рядом факторов, защищающих её от воздействия соляной кислоты.

Более того, между клетками многослойного плоского эпителия слизистой оболочки пищевода нет плотного соединения, которое препятствовало бы проникновению соляной кислоты во внеклеточное пространство [].

Поэтому, эта область перехода между дистальным отделом пищевода и желудка является очень чувствительной зоной по отношению к действию соляной кислоты и представляет собой настоящее «поле битвы», где взаимодействуют многие факторы и в первую очередь соляная кислота, особенно с примесью в ней желчи, которая становится способной вызвать повреждение слизистой оболочки пищевода и стать одним из ведущих факторов формирования ГЭРБ [, , , , ].

Как сегодня установлено, в регуляции кислотной секреции участвует целый ряд взаимосвязанных нервных, эндокринных и паракринных механизмов. На поверхности обкладочных клеток имеются три вида рецепторов, стимуляция которых приводит к увеличению выброса соляной кислоты в просвет желудка. Среди этих трех видов особое место занимает гастрин — гормон, выделяемый G-клетками антрального отдела желудка, кишечника и поджелудочной железы.

Воздействуя на ССК2-рецепторы, гастрин посредством фосфолипазного-кальциевого пути секреции стимулирует обкладочные и ECL-клетки. Таким образом гастрин увеличивает выброс HCl как за счет непосредственной активации кислотопродукции (менее значимый путь), так и, опосредованно, повышая синтез гистамина ECL-клетками (ведущий механизм воздействия).

Будучи гормоном, гастрин воздействует на ростковую зону желудочных желез, стимулируя пролиферацию обкладочных и ECL-клеток, и тем самым потенциал кислотообразования в желудке [, , , ]. Более того, этот гормон контролирует моторно-эвакуаторную функцию пищевода, желудка и верхних отделов кишечника, вызывая сокращение нижнего пищеводного сфинктера [].

Однако, почему происходит дисбаланс в этой сложной цепи взаимоотношений у больных ГЭРБ, особенно в случаях наличия сопутствующей ЖДА, и какова роль гастрина в реализации этих нарушений — эти вопросы остаются до конца не раскрытыми и требуют дальнейших исследований.

Нами было установлено, что у здоровых студентов, которые вошли в группу контроля, уровень гастрина в сыворотке крови колебался в пределах от 3,9 до 4,5 пмоль/л и в среднем составил 4,39±0,31 пмоль/л.

У больных ГЭРБ, как показали наши исследования, уровень гастрина был повышен как среди пациентов без сочетанной патологии, так и больных ГЭРБ с сопутствующей ЖДА.

В частности, среди больных ГЭРБ без сочетанной патологии уровень гастрина колебался в пределах от 7,4 до 12,2 пмоль/л, тогда как в основной группе больных ГЭРБ с сопутствующей ЖДА диапазон его колебаний был несколько уже и чаще определялся на менее высоком уровне — от 4,9 до 6,1 пмоль/л.

В среднем, как видно на табл. 5.1, уровень гастрина в группе больных ГЭРБ с сопутствующей ЖДА был повышен на уровне 6,10±0,76 пмоль/л и при сравнении был статистически достоверно (р˂0,05) выше нормы (4,39±0,31 пмоль/л).

*Таблица 5.1.*

**Содержание гастрина у больных ГЭРБ с сопутствующей ЖДА,
без сочетанной патологии и здоровых лиц контрольной группы**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показатель | Контрольная группа, n=20 | Больные ГЭРБ | р – степень достоверности |
| С сопутствующей ЖДА, n=62 | Без сочетанной патологии, n=45 |
| Гастрин, пмоль/л | 4,39±0,31 | 6,10±0,76 | 9,81±0,74 | р1˂0,05р2˂0,001р3˂0,001 |

Примечания:

1. р1 — степень достоверности различий между больными ГЭРБ с сопутствующей ЖДА и нормой

2. р2 — между больными группой сравнения и нормой;

3. р3 — между больными основной группы и группы сравнения.

В то же время, у больных ГЭРБ без сочетанной патологии уровень гастрина поднялся еще выше (до 9,81±0,74 пмоль/л) и при сравнении его уровень статистически достоверно (р˂0,001) превысил не только средние показатели здоровых лиц контрольной группы, но и больных ГЭРБ с сопутствующей ЖДА (р˂0,001).

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о том, что у больных ГЭРБ в период обострения заболевания статистически достоверно (р˂0,001) повышается в крови уровень гастрина, степень увеличения которого снижается с появлением у них ЖДА.

Наглядным подтверждением этому служит выписка из истории болезни пациентки Б, 22 лет (история болезни № 3214), поступила на стационарное лечение в гастроэнтерологическое отделение городской студенческой больницы с жалобами на часто возникающую изжогу, неприятные болевые ощущения за грудиной, распространяющиеся кверху от мечевидного отростка, которые усиливаются при наклоне туловища вперед.

Больной себя считает около года. Прошла амбулатоное обследование, были даны рекомендации по лечению, однако, последние 4–5 месяцев лекарственные препараты не принимала и ранее предписанную диету не соблюдала.

При осмотре: правильного телосложения, несколько повышенного питания (рост 165 см, вес 79 кг). Кожа и видимые слизистые оболочки обычной окраски, чистые.

В легких — дыхание везикулярное, хрипов нет. Перкуторно — ясный легочной звук.

Тоны сердца ясные, ритмичные, пульс 72 удара в минуту, артериальное давление 120/80 мм. рт. ст.

Живот мягкий, слегка болезненный при пальпации в области эпигастрия.

Печень и селезенка не выступают из-под края реберной дуги.

Физиологические оправления в норме.

Общие анализы крови, мочи, кала — без отклонений от нормы.

При ФГДС: слизистая оболочка пищевода в нижнем отделе гиперимирована и несколько отечна. В желудке умеренное количество слизи с примесью желчи. Перистальтика ускорена. Слизистая оболочка желудка без изменений.

Заключение: ГЭРБ, неэрозивная форма, эзофагит.

При ультразвуковом исследовании размеры и структура печени, желчного пузыря, поджелудочной железы, сердца, селезенки и щитовидной железы в пределах нормы.

При исследовании желудочного сока: рН в антруме — 5,0; рН в теле — 0,9.

Уровень гастрина в крови — 8,9 пмоль/л, то есть, по сравнению с нормой, у данного пациента его содержание было значительно (более чем в 2 раза) выше (рис. 5.1).

Рис. 5.1. Содержание гастрина у больного и лиц контрольной группы

У больного С., 20 лет (история болезни № 3146), который поступил в отделение с жалобами на постоянную тошноту, неприятные ощущения, «колики» в горле, периодически возникающую изжогу (1–2 раза в неделю).

Больным себя считает около двух лет, лечился дважды амбулаторно, но в связи с появление общей слабости, снижением трудоспособности был направлен на стационарное лечение.

Объективно: больной правильного телосложения (рост 172 см, вес 70 кг). Кожные покровы чистые, видимые слизистые оболочки несколько бледные.

В легких — дыхание везикулярное, хрипов нет.

Тоны сердца ясные, ритмичны, частота сердечных сокращений — 64 удара в минуту, артериальное давление — 110/70 мм. рт. ст.

Живот мягкий, слегка болезненный при глубокой пальпации в области эпигастрия.

Печень и селезенка не выступают из-под края реберной дуги.

Физиологические оправления в норме.

При УЗИ внутренних органов — печени, желчного пузыря, поджелудочной железы, сердца, щитовидной железы, почек и мочевыводящих путей патологии не выявлено.

При ФГДС: слизистая оболочка пищевода гиперемирована, в нижних отделах несколько отечна. В желудке умеренное количество слизи с примесью желчи, перистальтика несколько ускорена. Слизистая оболочка желудка без изменений.

Заключение: ГЭРБ, неэрозивная форма, эзофагит.

рН-метрия: в теле — 1,35; в антруме — 6,2.

Общие анализы мочи, кала — без отклонений от нормы.

Анализ крови: гемоглобин — 92 г/л; эритроциты — 3,3×1012/л; цветной показатель — 0,70; сывороточное железо — 9,9 мкмоль/л; ферритин — 10,7 мкг/л.

Гастрин в сыворотке крови — 5,92 пмоль/л.

Рис. 5.2. Содержание гастрина в сыворотке крови у больного С, страдающего ГЭРБ с сопутствующей ЖДА, по сравнению со здоровыми лицами контрольной группы и больными ГЭРБ без сочетанной патологии.

То есть, у данного больного, у которого диагностирована ГЭРБ, неэрозивная форма, с сопутствующей ЖДА легкой степени тяжести, имеется повышение уровня гастрина по сравнению с нормой, однако это повышение, как видно на рис. 5.2, было значительно меньше, чем у предыдущего пациента, страдающего ГЭРБ, без сочетанной патологии.

**ГЛ****АВА 6
СОДЕРЖАНИЕ SH-ГРУПП И АКТИВНОСТЬ СОД У БОЛЬНЫХ ГЭРБ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИЕЙ,
БЕЗ СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИИ И ЗДОРОВЫХ ЛИЦ КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЫ**

На сегодня установлено, что к факторам, привносящим свой вклад в развитие ГЭРБ, наряду с повышением кислотно-пептической агрессии и нарушением (изменением) тонуса нижнего пищеводного сфинктера, особая роль отводится снижению резистентности слизистой оболочки пищевода, когда она становится неспособной противостоять повреждающему действию забрасываемого содержимого желудка в пищевод [7, 39, 44, 84, 56].

Bзвестно, что важный механизм защиты слизистой оболочки пищевода, её способность противостоять повреждающему действию забрасываемого содержимого (резистентность), складывается из предэпителиальных, эпителиальных и постэпителиальных факторов.

К предэпителиальным факторам относят слой слизи, неперемешиваемый водный слой слизи, активную секрецию бикарбонийных ионов.

Эпителиальный уровень защиты складывается из структурного (клеточные мембраны, межклеточные соединительные комплексы) и функционального (эпителиальный транспорт Na+/H+, Na+-зависимый Cl-/HCl3‑, внутриклеточные и внеклеточные буферные системы; клеточная пролиферация и дифференцировка) компонентов.

Постэпителиальным защитным механизмом является кровоснабжение слизистой оболочки, кислотно-щелочное равновесие ткани [10, 36, 84].

В свою очередь, резистентность этих факторов, как доказывают многие исследователи, зависит от многих причин, и прежде всего — от уровня активности антиоксидантных ферментов и концентрации продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) [15, 30].

Однако, многие вопросы, связанные как с повышением агрессивных свойств соляной кислоты, так и со снижением защитных свойств слизистой оболочки пищевода, а также с особенностями развития дисбаланса в этой сложной каскадной системе у больных ГЭРБ, особенно с сопутствующей патологией других органов, остаются до конца не раскрытыми [2, 3, 18, 71, 115].

Поэтому, очередной задачей наших исследований для достижения поставленной цели стало изучение у больных ГЭРБ с учетом клинических проявлений и наличия сопутствующей ЖДА уровня активности ферментов супероксиддисмутазы и содержания SH-групп.

При исследовании нами установлено, что среди здоровых студентов контрольной группы в сыворотке крови показатели системы антиоксидантной защиты было следующим: активность СОД находилась в пределах от 0,98 до 1,36 мкг/л, а содержание SH-групп — от 1284 до 1369 ммоль/л.

В среднем, как видно из табл. 6.1, уровень СОД был равен 1,25±0,09 мкг/мл, а уровень SH-групп — 1348,9±42,1 ммоль/л.

Среди больных ГЭРБ как основной группы (с сопутствующей ЖДА), так и группы сравнения (без сочетанной патологии), активность этих ферментов антиоксидантной защиты была ниже.

В частности, среди больных ГЭРБ без сочетанной патологии диапазон колебаний активности СОД находился на уровне 1,05–0,82 мкг/мл, а SH‑групп — 1292–940 мкмоль/л.

В среднем, у них уровень СОД опустился до 0,98±0,08 мкг/мл, а SH‑групп — до 1076,5±40,1 мкмоль/л. При сравнении разница с нормой статистически была достоверной (р˂0,05).

*Таблица 6.1*

**Показатели антиоксидантной активности у больных ГЭРБ без сочетанной патологии с сопутствующей ЖДА и здоровых лиц контрольной группы**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показатели | Больные ГЭРБ | Группа контроля | р – степень достоверности |
| Без сочетанной патологии, n=45 | С сопутствующей ЖДА; n=62 |
| СОД, мкг/мл | 0,98±0,08 | 0,59±0,07 | 1,125±0,09 | р1˂0,05р2˂0,001р3˂0,001 |
| SH-группы, мкмоль/л | 1076,5±40,1 | 824,5±41,1 | 1348,9±42,1 | р1˂0,05р2˂0,001р3˂0,001 |

Примечания:

1. р1 — степень достоверности различий между больными ГЭРБ с сопутствующей ЖДА и нормой

2. р2 — между больными группой сравнения и нормой;

3. р3 — между больными основной группы и группы сравнения.

Среди больных ГЭРБ с сопутствующей ЖДА как активность ферментов как СОД, так и уровень SH-групп были ещё ниже практически у всех больных. В среднем, у них уровень СОД опустился до 0,59±0,07 мкг/мл, а уровень SH-групп — до 824,5±41,1 мкмоль/л. При сравнении их уровень снижения оказался статистически достоверно ниже не только средних показателей нормы, но и показателей больных ГЭРБ без сочетанной патологии (см. табл. 6.1).

Наглядным подтверждением этому являются выписки из истории болезни.

Больной П., 22 лет (история болезни № 3646), поступил на лечение в гастроэнтерологическое отделение городской студенческой клинической больницы с диагнозом: «Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, неэрозивная форма. Эзофагит».

При поступлении больной предъявлял жалобы на изжогу, периодически возникающую боль за грудиной во время приёма пищи, исчезающую после отрыжки воздухом.

Больным себя считает около 2-х лет, лечился амбулаторно, периодически принимал антациды и ИПП. Последнее ухудшение самочувствия началось 3–4 недели назад, но за это время диеты не соблюдал и медикаменты не принимал.

При осмотре больной правильного телосложения, несколько пониженного питания (рост 174 см, вес 57 кг). Кожа и видимые слизистые оболочки чистые, нормальной окраски. Язык густо обложен белым налетом.

В легких — дыхание везикулярное, хрипов нет.

Тоны сердца ясные, ритмичные, частота сердечных сокращений — 72 удара в минуту, артериальное давление — 110/75 мм. рт. ст.

Живот мягкий, при пальпации болезненный в области эпигастрия.

Печень и селезенка не выступают из-под края реберной дуги.

Физиологические оправления в норме.

Клинические анализы крови, мочи, кала, общие биохимические анализы крови — в пределах нормы.

При ФГДС: пищевод свободно проходим, слизистая оболочка его в нижнем отделе несколько гиперимирована, отечна. Желудок обычной формы и размеров. В желудке умеренное количество белой, пенистой жидкости. Слизистая оболочка обычной окраски, без изменений.

Заключение: эзофагит.

УЗИ: печень эхооднородна, контуры её ровные без патологических теней. Внутрипеченочные протоки не расширены, сосудистый рисунок не изменён. Желчный пузырь обычных размеров, стенки не уплотнены, внутренняя структура эхосвободна. Поджелудочная железа в размерах не увеличена, Вирсунгов проток не уширен. Почки нормальной конфигурации и размеров, конкрементов нет. Мочеточники не уширены.

Заключение: патологии со стороны внутренних органов не выявлено.

рН-метрия: в корпусе желудка — 0,98; в антруме — 4,8.

Заключение: гиперацидность.

Показатели активности ферментов приведены на рис. 6.1, где отчетливо видно, что у данного больного неэрозивной формой ГЭРБ без сочетанной патологии с высокой кислотностью желудочного сока имеется незначительное снижение активности антиоксидантного фермента, супеоксиддисмутазы, и уровня SH-групп.

В то время, как у больного К. С., 23 лет (история болезни № 2634), страдающего ГЭРБ с сопутствующей ЖДА с менее высоким уровнем кислотности желудочного сока снижение активности этих ферментов было более наглядно.

Данный больной при поступлении предъявлял жалобы на тошноту, особенно после приема пищи, отрыжку воздухом, периодически возникающую изжогу, которые стали сопровождаться нарастающей слабостью, быстрой утомляемостью, снижением работоспособности.

Больной считает себя больным около трех лет, неоднократно лечился амбулаторно, за последний год лекарственных средств не принимал, диеты не соблюдал.

При осмотре: правильного телосложения (рост 177 см, вес 75 кг.) Кожные покровы чистые, несколько бледные.

В легких — дыхание везикулярное, хрипов нет.

Тоны сердца ясные, ритмичные, частота сердечных сокращений — 7 ударов в минуту, артериальное давление — 120/80 мм. рт. ст.

Рис. 6.1. Показатели SH-групп и активности СОД у больного П.

Язык густо обложен белым налетом.

Живот мягкий, болезненный при глубокой пальпации в области эпигастрия.

Печень и селезенка не выступают из-под края реберной дуги.

Физиологические оправления в норме.

При ФГДС: пищевод свободно проходим, слизистая оболочка отечна, гиперемирована.

Желудок обычной формы, содержит повышенное количество пенистой жидкости. Слизистая оболочка желудка обычной окраски, грубых изменений нет.

Заключение: ГЭРБ, неэрозивная форма.

При рентгеноскопии: пищевод свободно проходим, слизистая оболочка в нижней трети гиперемирована, слегка отечна.

Желудок обычной формы и размеров, содержит небольшое количество пенистой жидкости, слизистая оболочка светло-розовая, без изменений.

Луковица двенадцатиперстной кишки — без видимой патологии.

Заключение: ГЭРБ, неэрозивная форма.

УЗИ внутренних органов: печень эхооднородна, контуры её ровные без патологических теней.

Внутрипеченочные протоки не расширены, сосудистый рисунок не изменён.

Желчный пузырь обычных размеров, стенки не уплотнены, внутренняя структура эхосвободна.

Поджелудочная железа в размерах не увеличена, Вирсунгов проток не уширен.

Почки нормальной конфигурации и размеров, конкрементов нет. Мочеточники не уширены.

Заключение: патологии со стороны внутренних органов не выявлено.

Анализ крови: гемоглобин — 92 г/л; эритроциты — 3,65×1012/л; цветной показатель — 0,80; сывороточное железо — 11,2 мкмоль/л; ферритин — 10,5 мкг/л.

рН-метрия: в корпусе — 1,55; в антруме — 6,2 (рис. 6.2).

Активность СОД — 0,39 мкг/мл, уровень SH-групп — 806,7 мкмоль/л.

Общие анализы мочи, кала — без особенностей.

Рис. 6.2. Показатели рН-метрии у больного К. С.

То есть, у данного больного, страдающего ГЭРБ, неэрозивной формой, с наличием сопутствующей ЖДА легкой степенью тяжести (рис. 6.3), имеется более выраженное снижение подавление системы антиоксидантной защиты при незначительном повышении показателей рН-метрии желудочного сока.

Рис. 6.3. Показатели SH-групп и активности СОД у больного К. С.

**ГЛАВ****А 7
ВЛИЯНИЕ ОТДЕЛЬНЫХ СХЕМ ЛЕЧЕНИЯ НА КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ И ДИНАМИКУ ИЗУЧАЕМЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ ГЭРБ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ ЖДА И БЕЗ СОЧЕТАНОЙ ПАТОЛОГИИ**

Ведущим направлением в лечении ГЭРБ согласно последним рекомендациям, сформулированным и разработанным учеными Европы и Америки является кислотосупрессивная терапия с использованием ингибиторов протонной помпы [7, 9, 15, 17, 76].

Однако, на сегодня до 40 % пациентов не отвечают на лечение ИПП в стандартных дозах [45, 47, 54, 204] и выход из этой ситуации многие исследователи видят в более длительном приеме этих препаратов и в более высоких дозах [42, 43, 63, 92, 109].

Трухманов А. С. (2011) также считает, что основным принципом лечения ГЭРБ на сегодня является назначение больших доз антисекреторных средств и проведение длительной основной (не менее 4–8 недель) и поддерживающей (6–12 месяцев) терапии [119]. При несоблюдении этих условий вероятность рецидива заболевания очень высокая.

Хотя проведенные исследования Richter J. (2007) свидетельствуют о том, что у 5–17 % пациентов ГЭРБ двойная доза ИПП является недостаточно эффективной и даже при комбинации с блокаторами Н2-рецепторов не позволяет устранить основные клинические симптомы заболевания [257].

Более того, нельзя забывать о том, что длительный прием ИПП, особенно в повышенных дозах, может вызвать ряд побочных действий, в том числе и нарушение всасывания железа и развитии анемии (отмеченные нами в обзоре литературы), которые являются не безразличными для больного не только в чисто медицинском, но и финансовом аспекте.

Выход из этой ситуации многие исследователи видят в том, что при назначении больным ГЭРБ необходимо учитывать, что эта группа препаратов (ИПП) позволяет снизить агрессивность рефлюксата, но не устраняет другую причину формирования ГЭРБ — нарушения двигательной функции пищеварительного тракта [7, 84].

По данным исследований Fass R. и Dickman, как сообщает в своем обзоре Харченко Н.В. и Скрипник И.Н. (2014) одна из причин неудачной эффективности терапии ГЭРБ обусловлена сопутствующими аффективными нарушениями, которые сопровождаются повышением показателей уровня тревоги, депрессии и нарушения сна [129].

Поэтому, по мнению многих ученых [7, 39, 46, 143, 251], одним из путей преодоления резистентности у больных ГЭРБ к лечению ИПП является патогенитически обусловленное применение в терапии, помимо ИПП, прокинетиков в режиме add-on medication (добавочной терапии).

По данным наблюдений Трухманова А. С. (2011), назначение антисекреторной и прокинетической терапии при лечении больных ГЭРБ должно быть индивидуальным с учетом клинической картины заболевания. В частности, при наличии единичных эрозий пищевода вероятность их заживления в течение 4 недель очень высокая [119].

Поэтому, основной курс в данном случае, а также при отсутствии эрозий пищевода может составлять только 4 недели с проведением контрольного эндоскопического исследования. При выявлении множественных эрозий пищевода курс лечения ИПП, а также прокинетиками должен составлять не менее 8 недель, так как при такой продолжительности лечения можно добиться 90–95 % эффективности. Поддерживающую терапию после заживления эрозий следует проводить в течение 16–24 недель.

По данным исследований Khan M. et al. (2007) эффективность подключения прокинетической терапии оценивается более сдержанно [240]. Однако перспективность такого направления терапии не вызывает сомнений и поэтому разрабатываются новые прокинетические аспекты, способные снизить частоту спонтанных расслаблений НПС — к ним относятся биклофан и другие агонисты GABA(B)-рецепторов, а также агонисты глютаматрецепторов 5-го типа — metabotronic GluR5 [164].

По данным наблюдений [95], при снижении эффективности ИПП наиболее целесообразным является дополнительное включение в схемы лечения больных ГЭРБ альгинатов — группы препаратов на основе альгиниловой кислоты, каким является «гавискон двойного действия», так как он предупреждает заброс рефлюксанта, способствует диспозиции кислого кармана [269], успешно предотвращает и купирует симптомы изжоги и диспепсии [144].

При отсутствии эффекта у больных ГЭРБ от ИПП следует также помнить о возможном некислотном рефлюксе (nonacid reflux), ассоциированном не с соляной кислотой, а с желчными кислотами, которые в присутствии пепсинов обладают выраженным повреждающим действием на слизистую оболочку пищевода [7, 278] и в этих случаях снижение агрессивности рефлюксата наблюдается при добавлении к ингибиторам протонной помпы урсодезоксихолиевой кислоты [23].

По данным исследований Немцова В.И. (2012) [86], наиболее выраженный терапевтический эффект при лечении больных ГЭРБ достигается в случаях приема ИПП (омепразола в дозе 20 мг) и прокинетика (домперидона три раза в сутки) в сочетании с приемом на ночь омез-инста, в состав которого наряду с омепразолом входит бикарбонат. Такая комбинаторная терапия особенно показана в первые 5 дней лечения больных ГЭРБ с ночными кислыми «прорывами», с последующим переходом на прием базисных препаратов в режиме «по требованию».

По данным исследований Kandil T. S., Moursa A. A., El-Gendy A. A. (2010) [284] при лечении больных ГЭРБ повышается эффект обычной (стандартной) лечебной тактики при дополнительном включении в неё мелатонина.

Другие исследователи [31] наиболее высокую эффективность антисекреторной терапии (состоящей из приема омепразола по 20 мг два раза в сутки и вентера по 1 таблетке четыре раза в сутки) наблюдали в случаях присоединения к ней даларгина с помощью СМТ-фореза.

В зависимости от проводимого лечения всех больных ГЭРБ, вошедших как в группу сравнения (то есть без сочетанной патологии), так и в основную группу (то есть с сопутствующей ЖДА) мы методом случайного отбора дополнительно разделили на две равные по полу и возрасту группы больных.

Первую лечебную группу составили 22 больных ГЭРБ без сочетанной патологии, которые получали стандартную базисную терапию (омепразол по 20 мг два раза в сутки в течение трех недель).

Во вторую лечебную группу были включены остальные 23 пациента, больных ГЭРБ без сочетанной патологии, которые получали ту же базисную терапию и дополнительно по 1 мг/мл даларгина внутримышечно в течение 20 дней.

В третью лечебную группу вошли 29 больных ГЭРБ с сопутствующей ЖДА, которые находились на той же стандартной базисной терапии, которая проводилась больным первой лечебной группы.

В четвертую лечебную группу были включены остальные 33 больных ГЭРБ с сопутствующей ЖДА, которым на фоне стандартной базисной терапии дополнительно назначали внутримышечно даларгин по 1 мг/мл в течение 20 дней.

В процессе динамического наблюдения нами установлено, что под влиянием проводимого лечения у больных всех четырех лечебных групп, как правило, в течение первой недели улучшилось общее состояние и самочувствие.

Устранение ведущих клинических симптомов — изжоги, диспепсических расстройств, исчезновения болевого синдрома в области эпигастрия и по ходу пищевода — наблюдалось с первых пяти дней лечения, но в определенной степени зависело от наличия у больных сопутствующей ЖДА и курса проводимой терапии.

В частности, среди больных первой лечебной группы синдром изжоги был купирован у 6 больных (27,2±9,50 %) на 5 день лечения, у остальных 16 пациентов (72,8±9,50 %) — на 7–8 день лечения. Средний срок купирования составляет 7,1±0,34 дней.

Среди больных второй лечебной группы синдром изжоги исчезал, как правило, на 2–3 дня раньше, чем в первой группе, и в среднем этот срок сократился до 5,24±0,27 дней.

Среди больных третьей лечебной группы (куда вошли 29 больных ГЭРБ с сопутствующей ЖДА), находившихся на стандартной базисной терапии, у которых ведущим в клинике был диспепсический синдром и общеанемические проявления (слабость, снижение работоспособности), срок их купирования затягивался в среднем до 8,71±0,59 дней и 9,89±0,84 дней (соответственно).

В то время, как у тех же больных ГЭРБ с сопутствующей ЖДА (4-я лечебная группа) дополнительное включение в стандартную схему лечения даларгина приводило к сокращению сроков ликвидации этих клинических синдромов до 6,41±0,56 дней и 6,90±0,42 дней (соответственно).

После проводимого курса лечения у большинства больных (у 105 из 107, 98,1±1,31 %) одновременно с наступлением клинической ремиссии происходило повышение КЖ пациентов.

В среднем, как видно по данным табл. 7.1, повышение уровня самооценочных баллов наблюдалось по всем шкалам у больных всех четырех лечебных групп.

*Таблица 7.1*

**Динамика показателей КЖ у больных ГЭРБ с сопутствующей ЖДА
и без сочетанной патологии в процессе лечения**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показатели КЖ | Больные ГЭРБ без сочетанной патологии | Больные ГЭРБ с сопутствующей ЖДА | Группа контроля |
| 1-я лечебная группа | 2-я лечебная группа | 3-я лечебная группа | 4-я лечебная группа |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Физическое функционирование | До леченияПосле леченияр | 50,4±3,577,7±3,9р˂0,001 | 50,6±3,780,1±3,8р˂0,001 | 47,4±3,873,8±4,4р˂0,001 | 47,2±3,978,9±4,5р˂0,001 | 84,5±4,0 |
| Ролевое физическое функционирование | До леченияПосле леченияр | 43,7±3,268,4±3,3р˂0,001 | 43,8±3,170,8±3,4р˂0,001 | 40,2±4,162,8±3,3р˂0,001 | 40,8±4,268,9±3,4р˂0,001 | 71,4±3,0 |
| Интенсивность боли | До леченияПосле леченияр | 47,2±3,374,1±4,0р˂0,001 | 47,0±3,176,1±4,0р˂0,001 | 42,8±4,068,7±4,1р˂0,001 | 42,9±3,973,9±4,1р˂0,001 | 76,3±4,0 |

82

*Продолж. табл. 7.1*

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Общее здоровье | До леченияПосле леченияр | 42,6±4,066,9±3,9р˂0,001 | 42,5±3,972,8±4,2р˂0,001 | 30,1±3,858,2±3,9р˂0,001 | 30,3±3,965,1±4,3р˂0,001 | 74,9±4,1 |
| Жизнеспособность | До леченияПосле леченияр | 52,4±3,072,8±3,3р˂0,001 | 52,4±3,079,1±3,1р˂0,001 | 38,5±3,660,9±3,6р˂0,001 | 38,7±3,572,1±3,4р˂0,001 | 80,5±3,2 |
| Социальное функционирование | До леченияПосле леченияр | 51,8±4,076,4±4,1р˂0,001 | 51,9±3,979,9±4,1р˂0,001 | 48,0±3,876,2±3,9р˂0,001 | 48,2±4,072,9±4,1р˂0,001 | 81,4±4,2 |
| Ролевое социальное функционирование | До леченияПосле леченияр | 45,7±3,870,5±3,9р˂0,001 | 45,8±3,977,4±3,7р˂0,001 | 40,0±3,869,8±4,1р˂0,001 | 40,6±3,772,1±3,5р˂0,001 | 78,6±3,1 |
| Психическое здоровье | До леченияПосле леченияр | 42,8±3,464,9±3,8р˂0,001 | 43,0±3,373,9±3,6р˂0,001 | 32,7±3,262,8±3,2р˂0,001 | 32,5±3,268,9±4,1р˂0,001 | 75,1±3,7 |

83

Наиболее высокий подъем показателей КЖ наблюдался у больных ГЭРБ без сочетанной патологии (1 и 2 лечебные группы), особенно во второй группе больных, получавших при лечении дополнительную терапию (рис. 7.1).

Рис. 7.1. Динамика показателей КЖ у больных ГЭРБ с сопутствующей ЖДА и без сочетанной патологии в процессе лечения

У больных ГЭРБ с сопутствующей ЖДА, находившихся только на стандартной схеме лечения (3-я лечебная группа), подъем показателей КЖ был несколько медленнее, особенно по шкалам общего здоровья, жизнеспособности и психического здоровья, где их уровень хотя и поднялся статистически достоверно выше (р˂0,05) по сравнению с исходным показателями, но оставался статистически достоверно (р˂0,005) ниже, чем у здоровых лиц контрольной группы. По остальным шкалам опросника разница отставания после лечения при сопоставлении с нормой была недостоверной (р˃0,05).

В то время как у той же категории больных ГЭРБ с сопутствующей ЖДА (4-я лечебная группа), которые дополнительно получали даларгин, подъем показателей КЖ был более наглядным и в среднем их уровень к концу курса лечения практически сравнялся (р˃0,5) с показателями группы контроля (см. табл. 7.1).

Одновременно у больных всех четырех лечебных групп после проведения курса лечения снизилась агрессия желудочного сока (табл. 7.2).

*Таблица 7.2*

**Динамика показателей рН-метрии желудочного сока у больных ГЭРБ
с сопутствующей ЖДА и без сочетанной патологии в процессе лечения**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показатели | Больные ГЭРБ без сочетанной патологии | Больные ГЭРБ с сопутствующей ЖДА | Контрольная группа |
| 1-я лечебная группа | 2-я лечебная группа | 3-я лечебная группа | 4-я лечебная группа |
| Корпус | До леченияПослер | 0,90±0,061,49±0,05р˂0,001 | 0,90±0,061,51±0,07р˂0,001 | 1,32±0,071,53±0,06р˂0,001 | 1,32±0,081,59±0,06р˂0,001 | 1,61±0,10 |
| Антрум | До леченияПослер | 5,15±0,256,51±0,18р˂0,001 | 5,14±0,266,61±0,15р˂0,001 | 6,0±0,246,7±0,25р˂0,05 | 6,1±0,266,9±0,27р˂0,05 | 7,21±0,12 |

Причем, если у пациентов с сопутствующей ЖДА на фоне стандартной схемы лечения (3–я лечебная группа) уровень кислотности практически приблизился к норме (р˃0,05), то у больных ГЭРБ без сочетанной патологии (1-я лечебная группа) средний уровень кислотности желудочного сока, как в корпусе, так и в антруме статистически достоверно снизился (показатели рН-метрии увеличились) по сравнению с данными до лечения, но оставался несколько выше (показатели рН-метрии ниже), чем у больных с сопутствующей ЖДА (см. табл. 7.2).

Дополнительное включение в стандартную схему терапии даларгина больным ГЭРБ как без сочетанной патологии, так и, особенно, больным с сопутствующей ЖДА, способствовало более достоверному снижению кислотности желудочного сока (рис. 7.2).

Рис. 7.2. Динамика показателей рН-метрии желудочного сока у больных ГЭРБ с сопутствующей ЖДА и без сочетанной патологии в процессе лечения

Одновременно у больных всех четырех лечебных групп после проведенного курса лечения наблюдалось повышение защитных свойств слизистого барьера, о чем свидетельствует статистически достоверный подъем уровня SH-групп и активности фермента супероксиддисмутазы.

Причем, у больных ГЭРБ с сопутствующей ЖДА (3-й группы и, особенно, — у больных 4-ой лечебной группы) подъем активности этих показателей был более наглядным и с большой степенью достоверности увеличивался по сравнению с исходными данными до лечения. В среднем их уровень к концу курса лечения практически сравнялся с нормой как среди групп больных ГЭРБ с сопутствующей ЖДА, так и без сочетанной патологии (табл. 7.3; рис. 7.3).

*Таблица 7.3*

**Динамика активности глютатионпероксидазы
и уровня SH-групп у больных ГЭРБ в процессе лечения**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показатели | Больные ГЭРБ без сочетанной патологии | Больные ГЭРБ с сопутствующей ЖДА | Контроль группа (норма) |
| 1-я лечебная группа | 2-я лечебная группа | 3-я лечебная группа | 4-я лечебная группа |
| SH-группы, мкмоль/л | До леченияПосле леченияр | 1076,1±40,11291,4±41,4р˂0,01 | 1047,1±40,31339,4±41,6р˂0,01 | 823,7±40,61309,4±42,7р˂0,001 | 824,9±41,31301,4±41,3р˂0,001 | 1348±43,1 |
| СОД; мкг/мл | До леченияПосле леченияр | 0,98±0,051,15±0,06р˂0,05 | 0,97±0,081,21±0,08р˂0,05 | 0,60±0,061,10±0,01р˂0,001 | 0,58±0,071,19±0,07р˂0,001 | 1,25±0,09 |

Рис. 7.3. Динамика активности глютатионпероксидазы и уровня SH-групп у больных ГЭРБ в процессе лечения

Параллельно нами выявлено, что при лечении у больных во всех четырех лечебных группах наблюдалось снижение уровня гастрина. Это снижение с большей степенью достоверности (р˂0,001) наблюдалось у больных ГЭРБ (первой и второй лечебных групп) без сочетанной патологии (с 9,82±0,73 до 5,90±0,18 пмоль/л и с 9,80±0,74 до 5,40±0,22 пмоль/л). У больных ГЭРБ с сопутствующей ЖДА (3-я и 4-я лечебные группы) динамика снижения уровня гастрина (с 6,09±0,54 до 4,80±0,21 пмоль/л и с 6,10±0,56 до 4,50±0,22 пмоль/л) была выражена с меньшей степенью достоверности (р˂0,05). Более того, у больных ГЭРБ, получавших дополнительно даларгин (2-я лечебная группа), уровень снижения уровня гастрина как в группе больных без сочетанной патологии, так и с сопутствующей ЖДА (4-я лечебная группа) был наиболее наглядным и к концу курса лечения практически приблизился к верхней границе нормы (р˃0,05), табл. 7.4, рис. 7.4.

*Таблица 7.4*

**Динамика уровня гастрина при лечении у больных ГЭРБ
с сопутствующей ЖДА и без сочетанной патологии**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показатель | Больные ГЭРБ без сочетанной патологии | Больные ГЭРБ с сопутствующей ЖДА | Контрольная группа (норма) |
| 1-я лечебная группа | 2-я лечебная группа | 3-я лечебная группа | 4-я лечебная группа |
| Гастрин, пмоль/л | До леченияПосле леченияр | 9,82±0,735,90±0,18р˂0,001 | 9,80±0,745,40±0,22р˂0,001 | 6,09±0,544,80±0,21р˂0,05 | 6,10±0,564,50±0,22р˂0,01 | 4,39±0,31 |

В то же время, уровень мелатонина, наоборот, после лечения поднялся у больных всех четырех групп, достигая наиболее часто приближенные к норме цифры у больных ГЭРБ без сочетанной патологии (1-я и 2-я лечебные группы).

В частности, если у больных в первой лечебной группе (у больных ГЭРБ без сочетанной патологии и находившихся на стандартной схеме лечения) уровень мелатонина увеличился с 18,4±0,08 мкмоль/л до 21,6±1,10 мкмоль/л (р˂0,05), то во второй лечебной группе больных (у той же категории больных, но получавших дополнительно даларгин) динамика была более наглядной — с 18,3±1,07 мкмоль/л до 23,5±1,08 мкмоль/л (р˂0,01) и в среднем их уровень к концу курса лечения практически приблизился к норме (р˃0,05).

Рис. 7.4. Динамика уровня гастрина при лечении у больных ГЭРБ с сопутствующей ЖДА и без сочетанной патологии

У больных ГЭРБ с сопутствующей ЖДА подъем уровня мелатонина также был достаточно высоким как в третьей лечебной группе (больные ГЭРБ с сопутствующей ЖДА), находившихся только на стандартной схеме терапии (с 10,3±1,06 мкмоль/л до 19,8±1,10 мкмоль/л), так и, особенно, в четвертой лечебной группе, где дополнительное включение в стандартную схему лечения даларгина приводило к более полной коррекции этого гормона (10,1±1,06 мкмоль/л до 23,2±1,11 мкмоль/л) и в среднем разница при сравнении его уровня с нормой становилась статистически недостоверной (р˃0,05), табл. 7.5, рис. 7.5.

*Таблица 7.5*

**Динамика уровня мелатонина при лечении у больных ГЭРБ
с сопутствующей ЖДА и без сочетанной патологии**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показатель | Больные ГЭРБ без сочетанной патологии | Больные ГЭРБ с сопутствующей ЖДА | Норма |
| 1-я лечебная группа | 2-я лечебная группа | 3-я лечебная группа | 4-я лечебная группа |
| Мелатонин,мкмоль/л | До леченияПосле леченияр | 18,4±1,0821,6±1,10р˂0,05 | 18,3±1,0723,5±1,06р˂0,01 | 10,3±1,619,8±1,10р˂0,001 | 10,1±1,0623,2±1,11р˂0,001 | 24,2±1,10 |

Анализируя результаты исследований, полученные в процессе лечения нами установлено, что во всех лечебных группах больных ГЭРБ как с сопутствующей ЖДА, так и без сочетанной патологии, эффект положительной динамики в каждой из лечебных групп находился в тесной корреляционной зависимости от уровня повышения показателей КЖ пациентов.

В частности, чем выше поднимался среднеоценочный балл КЖ, тем статистически достовернее снижался среди больных ГЭРБ без сочетанной патологии уровень гастрина, фактор агрессии желудочного сока (поднимался уровень рН-метрии в антруме и в корпусе желудка), а у больных ГЭРБ с сопутствующей ЖДА более наглядно поднимался уровень мелатонина и показателей факторов защиты (повышение содержания SH-групп и активности СОД).

Рис. 7.5. Динамика уровня мелатонина при лечении у больных ГЭРБ с сопутствующей ЖДА и без сочетанной патологии

Дополнительное включение в стандартную схему лечения деларгина больным ГЭРБ как без сочетанной патологии, так и с сопутствующей ЖДА способствовало более полной коррекции в спектре изучаемых показателей и сокращению сроков наступления клинической ремиссии.

Более того, дополнительное включение даларгина в схему лечения больным ГЭРБ с сопутствующей ЖДА способствовало не только более быстрому устранению, чем у больных третьей лечебной группы клинических проявлений ЖДА (исчезновение слабости, восстановление трудоспособности), но и более полному восстановлению в крови уровня железа (до 18,6±1,90 ммоль/л против 17,8±1,16 ммоль/л у больных третьей лечебной группы), повышению уровня гемоглобина (в среднем до 124,6 г/л против 118,1 г/л) количества эритроцитов (до 4,1±0,04 Т/л против 3,94±0,04 Т/л) и цветного показателя (до 0,89±0,06 против 0,84±0,07).

Наглядным подтверждением вышеизложенному служит выписка из истории болезни больного Д. (история болезни № 3148), находившегося на стационарном лечении в гастроэнтерологичесоком отделении студенческой больницы с диагнозом: «ГЭРБ, неэрозивная форма с сопутствующей ЖДА, легкой степени тяжести».

При поступлении больной предъявлял жалобы на постоянную отрыжку воздухом, периодически возникающую изжогу, тошноту, усиливающуюся при наклоне туловища вперед. За последние два месяца при малейшей физической нагрузке стали появляться слабость, снижение работоспособности, которые послужили поводом для госпитализации.

Больным себя считает около двух лет. Дважды лечился амбулаторно, периодически принимал ИПП. В течение последнего года лекарственных средств не принимал, диету не соблюдал.

При осмотре больной правильного телосложения, удовлетворительного питания (рост 168 см, вес 64 кг). Кожа чистая, видимые слизистые оболочки несколько бледные.

В легких — дыхание везикулярное, хрипов нет.

Тоны сердца ясные, ритмичны, патологические шумы не выслушиваются. Пульс — 72 удара в минуту, артериальное давление — 120/75 мм. рт. ст.

Живот мягкий, болезненный при глубокой пальпации в области эпигастрия. Печень и селезенка не выступают из-под края реберной дуги.

Стул и мочеиспускание без отклонений от нормы.

При УЗИ — структура и размеры печени, желчного пузыря, поджелудочной железы, сердца, селезенки, почек и мочевыводящих путей без патологии.

При ФГДС — пищевод свободно проходим, слизистая оболочка его слегка гиперемирована, в нижних отделах несколько отечна. В желудке умеренное количество слизи с примесью желчи, слизистая оболочка не изменена.

Заключение: ГЭРБ, неэрозивная форма.

При рН-метрии желудочного сока: рН в корпусе — 1,30, рН-метрия в антруме — 6,0.

Общие анализы мочи, кала в норме.

При клиническом исследовании крови обнаружено: снижение гемоглобина — до 95 г/л; эритроцитов — до 3,1×10¹²/л; цветного показателя до 0,85, уровня железа — до 9 мкмоль/л; ферритина — до 10 мкг/л.

Также при специальном исследовании у больного выявлено повышение уровня гастрина (до 6,2 пмоль/л), снижение уровня SH-групп и активности СОД (до 8,28 мкмоль/л и 0,56 мкг/мл соответственно), снижение уровня мелатонина (до 10,1 мкмоль/л) и отмечено самооценочное снижение показателей КЖ (табл. 7.6).

*Таблица 7.6*

**Динамика показателей баллов КЖ больного Д**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показатели КЖ | До лечения (баллы) | После лечения (баллы) | Норма (баллы) |
| Физическое функционирование | 47,0 | 79 | 84,5±4,0 |
| Ролевое физическое функционирование | 41 | 69 | 71,4±3,0 |
| Интенсивность боли | 42 | 70 | 76,2±4,0 |
| Общее здоровье | 30 | 62 | 74,9±4,1 |
| Жизнеспособность | 37 | 69 | 80,5±3,2 |
| Социальное функционирование | 49 | 76 | 81,4±4,2 |
| Ролевое эмоционально функционирование | 41 | 70 | 78,6±3,1 |
| Психическое здоровье | 31 | 66 | 75,1±3,7 |

После назначенного лечения у больного к концу недели улучшилось самочувствие, исчезли клинические проявления основного заболевания (изжога, тошнота), а спустя 3 недели существенно улучшилось самочувствие, повысился жизненный тонус, восстановилась работоспособность (т. е. исчезли и клинические симптомы анемии). Параллельно с этим у больного произошли существенные сдвиги в сторону повышения показателей КЖ и одновременно улучшились показатели рН-метрии, повысился уровень мелатонина, активности СОД и уровень SH-групп, снизился уровень гастрина (табл. 7.7).

*Таблица 7.7*

**Сравнительная характеристика показателей больного Д.
до и после лечения**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показатели | До лечения | После лечения | Норма |
| Уровень рН-метрии в антруме | 6,0 | 7,0 | 7,21±0,12 |
| Уровень рН-метрии в корпусе | 1,30 | 1,59 | 1,61±0,10 |
| Мелатонин, мкмоль/л | 10,1 | 22,1 | 24,2±1,10 |
| Гастрин, пмоль/л | 6,2 | 4,6 | 4,39±0,31 |
| SH-группы, мкмоль/л | 828,3 | 1308,5 | 1348,9±43,1 |
| СОД, мкг/мл | 0,56 | 1,18 | 1,25±0,09 |
| Гемоглобин, г/л | 95 | 128 | 129,3±1,15 |
| Количество эритроцитов, ×10¹²/л | 3,1 | 4,4 | 4,29±0,09 |
| Цветной показатель | 0,7 | 0,9 | 0,96±0,07 |
| уровень железа, мкмоль/л | 9,0 | 18,6 | 19,2±0,15 |

Более того, у больного, наряду с исчезновением жалоб, характерных для пациентов, страдающих ЖДА, восстановились и лабораторные показатели крови — повысился уровень гемоглобина, количество эритроцитов, цветной показатель, содержание железа (см. табл. 7.7).

Таким образом, включение деларгина в стандартную схему лечения больных ГЭРБ клинически оправдано, поскольку повышает уровень КЖ больных, сокращает сроки наступления клинической ремиссии и одновременно способствует более быстрому устранению дисбаланса в мелатонин-гастриновой системе, приводящего к снижению фактора агрессии и повышению фактора защиты слизистого барьера, которые занимают центральное место в механизме формирования ГЭРБ.

**АНА****ЛИЗ
И ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ**

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь на сегодня является актуальной проблемой клинической медицины, поскольку в нынешнем тысячелетии она относится к числу наиболее часто встречаемых заболеваний пищеварительного тракта во всех странах мира, включая Украину, и по праву заслужила статус болезни 21 века [7, 71, 114, 129, 210].

Однако, многие вопросы возникновения, течения и развития ГЭРБ, как и механизм формирования при ней сопутствующей патологии, в том числе и ЖДА, изучены не достаточно, а способы дифференцированного подхода к терапии этой категории больных до конца не разработаны, что указывает на необходимость проведения дальнейших исследований [2, 50, 123, 157, 158, 159, 173].

Учитывая нерешенность многих аспектов этой важной проблемы, мы решили раскрыть роль мелатонин-гастриновой системы в формировании дисбаланса между факторами агрессии и защиты слизистой оболочки пищевода у больных ГЭРБ с сопутствующей ЖДА и без сочетанной патологии с учетом качества жизни пациентов и разработать дополнительные методы их коррекции.

Исследования проведены в двух группах больных ГЭРБ неэрозивной формой с типичной клинической картиной пищеводных проявлений заболевания, подтвержденных данными эзофагогастрофиброскопического, рентгенологческого и рН-метрического методов исследования, и у 20 здоровых студентов того же возраста и пола, вошедших в группу контроля, средние показатели которых были приняты за норму.

В первую группу (группу сравнения) вошли 45 больных ГЭРБ без сочетанной патологии в возрасте от 18 до 23 лет (средний возраст 21,2±2,1 лет). Из них 38 студентов были мужского пола (84,4 %) и 7 больных (15,6 %) — женского. Ведущим в клинике у 39 больных (86,7 %) была изжога, у остальных 6 пациентов (13,3 %) — диспепсические расстройства (тошнота, отрыжка).

Общие анализы мочи, кала, а также крови, включая содержание гемоглобина (в среднем 128,4±1,15 г/л), количество эритроцитов (в среднем 4,29±0,03×1012/л), цветной показатель (в среднем 0,96±0,04), уровень железа (в среднем 19,1±1,86 мкмоль/л) находились на одном уровне с нормой (129,3±1,15 г/л; 0,96±0,07; 4,29±0,03×1012/л и 19,2±1,86 мкмоль/л — соответственно).

Во вторую группу (основную) вошли 62 студента, больных ГЭРБ с сопутствующей ЖДА, того же возраста (средний возраст 21,4±2,2 лет) и пола — 53 мужчины (85,4 %) и 9 женщин (14,6 %). Ведущим симптомом в клинике у 45 больных (72,6 %) были диспепсические расстройства и только у 17 пациентов (27,4 %) — изжога.

Одновременно все пациенты этой группы отмечали нарастание общей слабости, снижение работоспособности. Общие анализы мочи и кала были без отклонений от нормы. В крови уровень гемоглобина (в среднем до 101,1±2,44 г/л), эритроцитов (в среднем до 3,4±0,15×1012/л), цветной показатель (в среднем до 0,74±0,04), содержание железа (в среднем до 9,42±0,15 ммоль/л) были статистически достоверно (р˂0,001) ниже не только чем у здоровых лиц контрольной группы, но и больных первой группы (р˂0,001).

В группу исследованных не включали больных со средней и тяжелой формой анемии.

При исследовании этих двух групп больным ГЭРБ нами установлено, что самооценочный балл качества жизни по всем шкалам опросника SF-36 был значительно ниже, чем у здоровых студентов контрольной группы.

В частности, в группе больных ГЭРБ без сочетанной патологии (1 группа) средний уровень показателей как физического здоровья — физического функционирования (50,6±3,6 баллов), ролевого физического функционирования (43,1±3,1 баллов), интенсивности боли (47,1±,3,2 балла), общего здоровья (42,5±3,9 баллов), так и психического здоровья — жизнеспособности (52,4±3,0 баллов), социального функционирования (51,8±4,0 баллов), ролевого эмоционального функционирования (42,9±3,3) были статистически достоверно ниже (р˂0,001), чем в группе контроля (84,5±4,0; 71,4±3,0; 74,9±4,1; 80,3±3,0; 81,4±4,2; 78,6±3,1; 75,1±3,7 баллов соответственно).

В то время, как у больных ГЭРБ с сопутствующей ЖДА (основная группа) имел место следующий средний уровень показателей КЖ: физического здоровья — физического функционирования (47,3±3,9 баллов), ролевого физического функционирования (40,1±4,2), интенсивности боли (42,8±4,0), общего здоровья (30,1±2,8), так и психического здоровья — жизнеспособности (38,6±3,6), социального функционирования (48,1±3,8), ролевого эмоционального функционирования (40,3±3,6) и психического здоровья (32,6±3,2) находились на более низком уровне не только по сравнению с группой здоровых лиц, но и средних показателей больных первой группы (пациентов с ГЭРБ без сочетанной патологии).

Причем, если по шкалам «физическое функционирование», «интенсивность боли», «социальное функционирование», «ролевое эмоциональное функционирование» разница в снижении у больных основной группы была статистически не достоверной, то по шкалам общего здоровья, жизнеспособности и психического здоровья показатели КЖ в группе больных ГЭРБ с сопутствующей ЖДА была статистически достоверно (р˂0,05) ниже, чем у больных без сочетанной патологии.

Одновременно нами установлено, что с падением уровня КЖ у больных ГЭРБ как без сочетанной патологии, так и, особенно, с сопутствующей ЖДА, возникают выраженные нарушения в нейрогуморальной зоне, ответственной за регуляцию факторов агрессии и защиты слизистой оболочки пищевода.

В частности, в группе больных ГЭРБ без сочетанной патологии средний уровень повышенного содержания гастрина (9,81±0,74 пмоль/л) был статистически достоверно (р˂0,001) выше не только по сравнению с нормой (4,39±0,31 пмоль/л), но и статистически достоверно (р˂0,001) выше, чем у больных ГЭРБ с сопутствующей ЖДА (6,10±0,55 пмоль/л).

Уровень мелатонина, наоборот, у больных этой же группы пациентов с сопутствующей ЖДА опускался (10,4±1,6 мкмоль/л) статистически достоверно (р˂0,001) ниже не только по сравнению с нормой (24,2±1,10 мкмоль/л), но и статистически достоверно ниже (р˂0,001) среднего уровня больных ГЭРБ без сочетанной патологии (18,3±1,07 мкмоль/л).

Параллельно с этими нарушениями у больных ГЭРБ как с сопутствующей ЖДА, так и без сочетанной патологии возникал дисбаланс между показателями факторов агрессии и защиты слизистой оболочки пищевода.

В частности, среди пациентов без сочетанной патологии (1 группа сравнения), у которых констатирован более высокий уровень гастрина, более наглядно выступал фактор агрессии, поскольку у них определялся более низкий уровень рН-метрии в теле (0,89±0,06) и в антруме (5,12±0,15), который был статистически достоверно (р˂0,001) ниже не только по сравнению с нормой (1,61±1,10 и 7,21±0,12 соответственно), но и по сравнению с группой больных (р˂0,001) ГЭРБ с сопутствующей ЖДА (1,32±0,06 и 6,14±0,17 соответственно).

В то время, как более низкий уровень показателей факторов защиты был у пациентов с сопутствующей ЖДА.

В частности, у них уровень SH-групп (824,5±41,2 мкмоль/л) и активности СОД (0,59±0,07 пкг/мл) был статистически достоверно (р˂0,001) ниже не только по сравнению с нормой (1348,9±43,1 мкмоль/л и 1,25±0,09 пкг/мл соответственно), но и статистически достоверно (р˂0,001) ниже, чем в группе больных ГЭРБ без сочетанной патологии (1076,5±40,1 мкмоль/л и 0,98±0,08 пкг/мл соответственно).

Более того, нами установлено, что глубина выявленных нарушений в спектре изучаемых показателей находится в тесной корреляционной зависимости (r=0,89–0,95) от уровня снижения показателей КЖ.

Особенно тесной эта корреляционная связь выявлялась у больных ГЭРБ с сопутствующей ЖДА (r=0,99), у которых уровень снижения показателей КЖ, особенно по шкалам «общее здоровье», «жизнеспособность» и «психическое здоровье» был статистически достоверно ниже не только по сравнению с нормой, но и средними показателями больных группы сравнения (т. е. больных ГЭРБ без сочетанной патологии).

Эти выявленные нами изменения в спектре изучаемых показателей, глубина которых, в свою очередь, напрямую зависит от уровня показателей КЖ, свидетельствует о том, что одним из пусковых механизмов формирования ГЭРБ может быть вызванный КЖ стресс, который, вызывая дисбаланс в мелатонин-гастриновой системе у одних больных ГЭРБ (без сочетанной патологии), повышает с большей степенью достоверности (р˂0,001) выброс гастрина, а у других больных ГЭРБ (с сопутствующей ЖДА) большей степенью достоверности (р˂0,001) снижает уровень мелатонина, что приводит в конечном итоге к нарушению баланса между факторами агрессии и защиты слизистой оболочки пищевода, способствуя тем самым формированию ГЭРБ.

Подтверждением этому служат результаты, полученные нами в процессе лечения больных, по данным которых установлено, что в спектре изучаемых показателей выявленные нарушения восстанавливались по мере наступления клинической ремиссии, что напрямую зависит не только от наличия у больных ГЭРБ сопутствующей ЖДА, но и способа проводимой терапии (табл. 7.1).

В частности, если среди больных ГЭРБ без сочетанной патологии, из которых 22 пациента (первая лечебная группа) получали стандартную базисную терапию на 6–8 день (в среднем через 7,1±0,34 дней) исчезали клинически проявления заболевания, а к концу курса лечения (через 3 недели) повысился уровень КЖ по всем шкалам (см. табл. 7.1) и одновременно снизился уровень гастрина (с 9,81±0,73 пмоль/л до 5,90±0,10 пмоль/л), улучшились показатели рН-метрии желудочного сока в антруме (с 5,15±0,25 до 6,51±0,18) и в теле желудка (с 0,90±0,06 до 1,49±0,05), повысились уровень мелатонина (с 18,4±1,08 до 21,6±1,10 мкмоль/л), содержание SH-групп (с 1076±40,1 до 1291±41,4 мкмоль/л), активность СОД (с 0,98±0,05  до 1,15±0,06 мкг/л).

У второй половины больных этой же группы, куда вошли 23 больных ГЭРБ без сочетанной патологии (2-я лечебная группа), которые дополнительно получали даларгин по 1 мг внутримышечно в течение трех недель, клиническая ремиссия наступила на 2–3 дня раньше (в среднем 5,24±0,27 дней), а к концу курса лечения статистически достоверно (р˂0,001) поднялись показатели КЖ (см. табл. 7.1) и параллельно статистически достоверно ниже (р˂0,001) опустился уровень гастрина (до 5,40±0,27 пмоль/л), повысились показатели рН-метрии желудочного сока в антруме (до 6,61±0,15) и в корпусе желудка (до 1,51±0,07), статистически достоверно поднялся уровень SH-групп (до 1339,4±40,3 мкмоль/л) и активности СОД (до 1,21±0,08 мкг/мл), которые практически приблизились к норме (р˃0,05), несколько опережая (р˃0,05) динамику этих показателей больных первой лечебной группы.

Среди больных ГЭРБ с сопутствующей ЖДА, где одна группа пациентов (3-я лечебная группа), куда вошли 29 больных, находившиеся только на базисной терапии (омепразол по 20 мг два раза в сутки), а вторая часть группы, состоящая из 33 больных (4-я лечебная группа), дополнительно получали даларгин (по 1 мг/мл в течение трех недель) эффект лечения также был не однозначным.

В частности, если у пациентов 3 лечебной группы средний срок наступления клинической ремиссии составил 8,71±0,59 дней, то у больных 4 лечебной группы этот срок сокращался до 6,41±0,56 дней и был практически таким же, как у больных ГЭРБ без сочетанной патологии.

Кроме этого, к концу курса лечения у больных исчезли все клинические проявления ЖДА (слабость, недомогание, восстановилась работоспособность) и улучшились показатели лабораторных исследований, уровень подъема гемоглобина (до 124,8 г/л), цветного показателя (в среднем до 0,89±0,26), количества эритроцитов (до 4,1±0,04 Т/л), уровня железа (до 18,6±1,90 ммоль/л), был, хотя и не достоверно, но выше чем у больных третьей лечебной группы (до 118,1 г/л, до 0,86±0,07 г/л, до 3,94 Т/л до 17,8±1,16 ммоль/л соответственно).

Не исключено, с другой стороны, что в ряде случаев наличие у больных ЖДА, которая в свою очередь сама вызывает нарушение метаболических процессов, может оказать неблагоприятное влияние на снижение защитных свойств слизистого барьера и, следовательно, может стать одной из причин формирования ГЭРБ, замыкая тем самым порочный круг формирования сочетанной патологии ГЭРБ и ЖДА, что необходимо учитывать при лечении данной категории больных.

Нами также установлено, что у этих больных ГЭРБ с сопутствующей ЖДА, особенно у больных четвертой группы, с большой степенью достоверности поднялся уровень КЖ по всем шкалам, включая шкалы общего здоровья, жизнеспособности и психического здоровья (см. табл. 7.1).

Одновременно у них мы констатировали более высокий подъём уровня мелатонина (от 10,11±1,6 мкмоль/л до 23,2±1,1 мкмоль/л), содержание SH-групп (с 824,9±41,3 мкмоль/л до 1321,4±41,3 мкмоль/л), активности фермента СОД (от 0,58±0,07 мкг/мл до 1,19±0,07 мкг/мл), с меньшей степенью достоверности наблюдали параллельно снижение уровня гастрина (с 6,10±0,56 пмоль/л до 4,50±0,22 пмоль/л), а также показателей рН-метрии желудочного сока, как в антруме (от 6,1±0,26 до 6,9±0,27), также и в теле (1,32±0,08 до 1,59±0,06).

У больных той же категории, больных ГЭРБ с сопутствующей ЖДА, но находившихся только на стандартной схеме лечения (3-я лечебная группа), динамика подъема уровня мелатонина (от 10,3±1,6 мкмоль/л до 19,8±1,10 мкмоль/л), уровня SH-групп (от 823,7±40,6 мкмоль/л до 1309,4±42,7 мкмоль/л), активности фермантов СОД (от 0,60±0,06 до 1,10±0,01 мкг/мл), снижение уровня гастрина (от 6,09±0,54 пмоль/л до 4,80±0,21 пмоль/л), а также повышение показателей рН-метрии как в антруме (от 6,0±0,24 до 6,7±0,25), так и в корпусе желудка (от 1,32±0,07 до 1,53±0,06) была менее наглядной.

То есть, дополнительное включение даларгина в стандартную схему лечения больных ГЭРБ как без сочетанной патологии, так и, особенно, с сопутствующей ЖДА, клинически оправдано и патогенетически обосновано, поскольку, повышая уровень показателей КЖ, в организме больных ГЭРБ устраняется дисбаланс в мелатонин-гастриновой системе, что приводит к снижению активности фактора агрессии желудочного сока, особенно у больных ГЭРБ без сочетанной патологии, или к повышению защитных свойств слизистой оболочки пищевода и желудка, особенно у больных ГЭРБ с сопутствующей ЖДА, а также и к повышению всасывания железа у больных ГЭРБ с сопутствующей ЖДА.

Не исключено, с другой стороны, что в ряде случаев наличие у больных ЖДА, которая в свою очередь сама вызывает нарушение метаболических процессов, может оказать неблагоприятное влияние на снижение защитных свойств слизистого барьера и следовательно стать одной из причин формирования ГЭРБ, замыкая тем самым порочный круг формирования сочетанной патологии ГЭРБ и ЖДА, что необходимо учитывать при лечении больных ГЭРБ.

**ВЫВОДЫ**

1. В диссертационной работе представлено новое решение научного задания современной терапии, а именно усовершенствование диагностики и лечения ГЭРБ у больных с сопутствующей ЖДА путем изучения роли нейрогуморальных нарушений (мелатонин-гастриновой системы) в развитии дисбаланса в спектре факторов агрессии и защиты слизистой оболочки пищевода с учетом качества жизни пациентов.

2. У лиц молодого возраста, больных ГЭРБ, в период обострения заболевания снижается уровень показателей КЖ (преимущественно по шкалам общего здоровья, жизнеспособности и психического здоровья), степень снижения которого с большей степенью достоверности увеличивается у пациентов с сопутствующей ЖДА (р<0,05).

3. У лиц молодого возраста, больных ГЭРБ, в период выраженных клинических проявлений заболевания наблюдается снижение содержания мелатонина, степень снижения которого достигает наиболее низких величин в группе больных с сопутствующей ЖДА не только по сравнению с нормой (10,4±1,6 мкмоль/л проти 24,2±1,10 мкмоль/л; р˂0,01), но и с группой больных без сочетанной патологии (18,3±1,07 мкмоль/л; р<0,05).

4. Уровень гастрина достигает наиболее высоких значений у больных ГЭРБ без сочетанной патологии, причем, у последних содержание гастрина был выше не только нормы (9,81±0,74 пмоль/л проти 4,39±0,31 пмоль/л; р<0,05), но и средних показателей группы больных с сопутствующей ЖДА (6,10±0,55 пмоль/л; р<0,05).

5. У больных ГЭРБ в период обострения заболевания выявляется дисбаланс между факторами агрессии и защиты слизистой оболочки пищевода, проявляясь у больных ГЭРБ с сопутствующей ЖДА в снижении показателей фактора защиты, о чем свидетельствуют статистически достоверное снижение уровня SH-групп (824,5±41,2 мкмоль/л проти 1076,5±40,1 мкмоль/л; р<0,05) и активных ферментов СОД (0,59±0,07 пкг/мл проти 0,98±0,08 пкг/мл; р<0,05), а у больных ГЭРБ без сочетанной патологии — большей агрессией желудочного сока, о чем свидетельствует более низкий уровень рН-метрии в антруме (5,12±0,15 проти 6,14±0,17; р<0,05) и в корпусе (0,89±0,06 проти 1,32±0,06) желудка.

6. У больных ГЭРБ с сопутствующей ЖДА установлена зависимость между показателями гастрина, мелатонина, показателями антиоксидантной активности с особенностями клинической картины и КЖ пациентов, о чем свидетельствует тесная взаимосвязь между всеми этими показателями (r=|0,89|–|0,95|).

7. Включение в стандартную терапию ГЭРБ даларгина сокращает срок клинической ремиссии (5,24±0,27 днів, порівнянно з 7,1±0,34 днів), способствет повышению среднего балла качества жизни, повышению уровня мелатонина (23,2±1,1 мкмоль/л, порівнянно з 21,6±1,10 мкмоль/л), снижению уровня гастрина (5,40±0,27 пмоль/л, порівнянно з 9,81±0,73 пмоль/л) при параллельном снижении агрессии желудочного сока и повышении активности фермента супероксиддисмутазы (1,21±0,08 мкг/мл, порівнянно з 1,15±0,06 мкг/мл) и содержания SH-групп (1339,4±40,3 мкмоль/л, порівнянно з 1291±41,4 мкмоль/л).

8. Включение в стандартную схему терапии больных ГЭРБ с сопутствующей ЖДА даларгина способствует одновременному исчезновению клинических и лабораторных проявлений ЖДА (наступление клинической ремиссии за 6,41±0,56 дней в сравнении с 8,71±0,59 дней у пациентов со стандартной схемой лечения; повышение уровня гемоглобина до 124,8 г/л в сравнении с 118,1 г/л; уровня железа — до 18,6±1,90 ммоль/л в сравнении с 17,8±1,16 ммоль/л соответственно).

**ПРАКТИЧЕСКИЕ** **РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. При обследовании больных ГЭРБ и, особенно, с сопутствующей ЖДА, рекомендовано дополнительно в комплекс клинико-лабораторных исследований включить определение уровней мелатонина и гастрина в сыворотке крови, что позволит не только дать объективную оценку состояния больного и понять причины тяжести и особенности течения заболевания, но и разработать наиболее эффективный комплекс терапии.

2. Рекомендовано включить даларгин в стандартную схему терапии больных ГЭРБ и прежде всего с сопутствующей ЖДА, что способствует не только повышению уровня КЖ пациентов, нормализации процессов в спектре центральных регулирующих систем устранения дисбаланса между факторами агрессии и защиты слизистой оболочки пищевода, но обусловливает существенную коррекцию в устранении дефицита железа в организме больных.

3. В динамике лечения больных ГЭРБ, включая пациентов с сопутствующей ЖДА, рекомендовано в дополнение к стандартным обследованиям, определять качество жизни пациентов, используя унифицированный опросник SF-36, и наблюдать за спектром серологических показателей оксидативного статуса (активность фермента супероксиддисмутазы и SH-групп) и использовать эти данные для наиболее объективной оценки эффективности проводимой терапии.

**СПИСОК ИС****ПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ**

1. !!!
2. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах, «Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба» / наказ МОЗ України № 943 від 31 жовтня 2013 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів по стандартизації медичної допомоги при гастроезофагеальній рефлюксній хворобі».
3. Алексеева О. П. Ишемическая болезнь сердца и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: синдром взаимного отягощения / О. П. Алексеева, Д. В. Пикулев, И. В. Долбин // Клин. перспективы гастроэнторологии и гепатологии. — 2012. — № 3. — С. 31–34.
4. Анемия и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у больных ишемической болезнью сердца / Ю. Г. Шварц, С. А. Суворова, И. В. Козлова, Е. В. Пархонюк // Клиническая медицина. — 2012. — № 9. — С. 47–49.
5. Арушанян Э. Б. Универсальные терапевтические возможности мелатонина / Э. Б. Арушанян // Клиническая медицина. — 2013. — № 2. — С. 4–8.
6. Бабак М. О. Клініко-ендоскопічні особливості перебігу гастроезофагеальної рефлюксної хвороби в осіб із надлишковою масою тіла та ожиріння / М. О. Бабак // Сучасна гастроентерологія. — 2010. — № 1 (51). — С. 16–20.
7. Бабак М. О. Факторы адиноцитарного происхождения в развитии ГЭРБ и осложнений при ожирении, персонифицированная тактика лечения в зависимости от фармакогенома / М. О. Бабак // Сучасна гастроентерологія. — 2008. — № 6 (44). — С. 78–84.
8. Бабак О. Я. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: от понимания механизмов развития заболевания к уменьшению клинических симптомов / О. Я. Бабак, Е. В. Колесникова // Сучасна гастроентерологія. — 2012. — № 3 (65). — С. 32–38.
9. Бабак О. Я. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. От теории к практике / О. Я. Бабак // Сучасна гастроентерологія. — 2014. — № 4 (78). — С. 38–44.
10. Бабак О. Я. Прокінетичні препарати (від метоклопроміду до ітоприду) у клінічній практиці / О. Я. Бабак, Т. Л. Можина // Сучасна гастроентерологія. — 2008. — № 5. — С. 4–11.
11. Бабаян М. Л. Применение смекты в лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта / М. Л. Бабаян // Детская гастроэнтерология и нутрициология. — 2004. — Т. 12, № 16. — С. 972–976.
12. Беленков Ю. Н. Взаимосвязь уровня провоспалительных факторов с выраженностью сердечной недостаточности при ишемической болезни сердца / Ю. Н. Беленков, С. Н. Тетенкулова, В. Н. Мареев // Сердечная недостаточность. — 2009. — № 3 (53). — С. 137.
13. Бордин Д. С. «Кислотный карман» как патогенетическая основа и терапевтическая мишень при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни./ Д.С. Бордин // Терапевтический архив. – 2014. – №2. – С.76-80.
14. Бордин Д. С. Эффективность применения рабепразола (берета) в лечении больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / Д. С. Бордин, О. Б. Янова, В. А. Ким // Фарматека. — 2015. — № 2. — С. 44–48.
15. Бурдули Н. М. Влияние низкоинтенсивного внутривенного лазерного облучения крови на функцию эндотелия у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / Н. М. Бурдули, М. Н. Балаян // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. — 2013. — № 5. — С. 33–35.
16. Васильев Ю. В. Диета и образ жизни больных гастроезофагеальной рефлюксной болезнью / Ю. В. Васильев // Гастроентерология. — 2010. — № 2. — С. 4–6.
17. Васильев Ю. В. Место ингибиторов протонной помпы в терапии кислотозависимых заболеваний / Ю. В. Васильев // Гастроентерология. — 2009. — № 2. — С. 17–21.
18. Возможности 24-часового мониторирования рН в пищеводе в диагностике и контроле эффективности лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / Н. Л. Джахая, А. С. Трухманов, М. Ю. Коньков [и др.] // РЖГГК. — 2012. — № 1. — С. 23–30.
19. Волков В. И. О дифференциальной диагностике гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и стенокардии / В. И. Волков, А. И. Ладный, Т. А. Соломенцева // Укр. терапевтический журнал. — 2008. — № 2. — С. 114–116.
20. Ганюкова Н. Т. Качество жизни больных с бронхиальной астмой, ассоциированной с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / Н. Т. Ганюкова, Т. И. Поспелова, Г. С. Солдатова // Весник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина. — 2007. — Т. 5, № 2. — С. 7–11.
21. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в практике клинициста / М. А. Осадчук, С. Ф. Усик, А. Г. Чиж [и др.]. — Саратов. : Издательство Саратовского государственного медицинского университета, 2010. — 196 с.
22. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь с атипичными клиническими проявлениями / В. Д. Пасечник, О. И. Ивахненко, Е. Н. Слинько [и др.] // Гедеон Рихтер в СНГ. — 2000. — № 3. — С. 36–40.
23. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: старая проблема, новые аспекты / Т. Б. Кендзерская, Т. Н. Христич, О. С. Хухлина [и др.] // Острые и неотложные состояния в практике врача. — 2006. — № 1. — С. 8–18.
24. Гнатенко О. П. Використання препарату «Урсофальк» у лікувальних схемах при гастроезофагеальній рефлюксній хворобі / О. П. Гнатенко, Н. В. Харченко // Сучасна гастроентерологія. — 2009. — № 1 (45). — С. 40–44.
25. Гриневич В. Б. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и её внепищеводные проявления — современные представления о диагностике и лечении / В. Б. Гриневич, О. А. Саблин. — СПб. : Бреста, 2010. — 172 с.
26. Гусева С. А. Дефицит витамина В12 (часть вторая) / С. А. Гусева, Г. В. Мясников, Я. П. Гончаров // Therapia. — 2011. — № 9 (61). — С. 31–37.
27. Дедов И. И. Биоритм гормонов / И. И. Дедов, В. И. Дедов. — М. : Медицина, 2010. — 228 с.
28. Джиреева И. С. Мелатонин как регулятор метаболических процессов / И. С. Джириева, Н. И. Волков, С. И. Рапопорт // Клиническая медицина. — 2012. — № 10. — С. 27–30.
29. Джулай Г. С. Клинико-патогенитические варианты гастроезофагеальной рефлюксной болезни: факторы риска и предикторы развития / Г. С. Джулай, Е. В. Секарева, В. М. Курицин // Терапевтический архив. — 2013. — № 2. — С. 8–13.
30. Добровольский О. В. Терапия язвенной болезни и проблемы сохранения микробиологии желудочно-кишечного тракта / О. В. Добровольский, С. Ю. Серебрева // Российский медицинский журнал. — 2007. — Т. 15, № 16. — С. 1–7.
31. Дорогой А. П. Мелатонін і його біологічне та клінічне значення у клінічній практиці / А. П. Дорогой // Укр. медичний часопис. — 2005. — № 2 (3). — С. 84–88.
32. Ефименко Н. В. СМТ-форез даларгина при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / Н. В. Ефименко, А. Х. Эбзеев, Е. Н. Чалая // СПб.: Гастроэнтерология. — 2012. — № 2–3. — С. 31.
33. Журавлёва Л. В. Лечение кислотозависимых заболеваний у пациентов с метаболическими нарушениями / Л. В. Журавлёва, О. В. Лахно, О. И. Цивенко // Сучасна гастроентерологія. — 2014. — № 3 (77). — С. 66–70.
34. Заславская А. М. Мелатонин: вчера, сегодня, завтра / А. М. Заславская // Клиническая медицина. — 2002. — № 6. — С. 72.
35. Ивашкин В. Т. Наиболее значительные кислотозависимые заболевания в практике врача / В. Т. Ивашкин, Т. Л. Лапина. — М. : Литтера, 2012. — 124 c.
36. Ивашкин В. Т. Профилактика и лечение хронических заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта / В. Т. Ивашкин. — М., 2010. — 128 с.
37. Ивашкин В. Т. Рациональная фармакология заболеваний органов пищеварения. Руководство для практикующих врачей / В. Т. Ивашкин, Т. Л. Лапина. — М. : Литтера, 2011. — 1043 с.
38. Ивашкин В. Т. Современный подход к терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни во врачебной практике / В. Т. Ивашкин, А. С. Трухманов // Рос. медицинский журнал. — 2003. — № 2. — С. 43–48.
39. Ивашкин В. Т. Холинергическая стимуляция: её роль в осуществлении двигательной функции пищевода и клиренса при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / В. Т. Ивашкин, А. С. Трухманов // Клинические перспективы гастроэнтерологии и гепатологии. — 2011. — № 4. — С. 3–8.
40. Ивашкин В. Т. Эволюция представлений о роли нарушений двигательной функции пищевода в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / В. Т. Ивашкин, А. С. Трухманов // Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 2010. — № 2. — С. 13–19.
41. Изучение эпидемиологических особенностей эрозивной и неэрозивной форм гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) / О. Н. Минушкин, Л. В. Масловский, О. Ю. Теплухина [и др.] // Росс. журнал гастроэнтерологии, гепатологии и капрологии. — 2005. — № 5. — С. 11–15.
42. Иммуноферментный анализ на пенсиноген Ι, пенсиноген ΙΙ, гастрин-17 и антитела Helicobacter pylori в неинвазивной диагностике атрофического гастрита / П. Сиппонен, Э. Фереблюм, М. Суовонейми [и др.] // Росс. журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колонопроктологии. – 2002. — Т. 12, № 3. — С. 46–52.
43. Исаков В. А. Новая парадигма ГЭРБ и длительная терапия ингибиторами протонного насоса / В. А. Исаков // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2006. — № 4. — С. 53–58.
44. Исаков В. А. Эпидемиология ГЭРБ: восток и запад / В. А. Исаков // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2004. — № 5. — С. 2–6.
45. Исследование метаболизма оксида азота при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / И. В. Маев, А. С. Трухманов, И. Ю. Малышев, Н. В. Черемушкина // Клинические перспективы гастроэнтерологии и гепатологии. — 2007. — № 6. — С. 11–16.
46. Итоги школы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни от наилучшего понимания и оптимальной терапии // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2004. — № 5 (специальный выпуск). — 48 с.
47. Кайбышева В. О. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, резистентная к терапии ингибиторами протонной помпы / В. О. Кайбышева, А. С. Трухманов, В. Т. Ивашкин // Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 2011. — № 4. — С. 4–13.
48. Каприанис В. А. Сравнительная оценка эффективности применения ингибиторов протонной помпы при лечении внепищеводных проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / В. А. Каприанис, А. А. Шептулин, В. Т. Ивашкин // РЖГГК. — 2007. — № 6. — С. 22–29.
49. Качество жизни больных хронической обструктивной болезнью легких в России: результаты многоцентрового популяционного исследования «ИКАР-ХОБЛ» / А. Г. Чучалин, Б. А. Белявский, Б. А. Черняк [и др.] // Пульмонология. — 2005. — № 1. — С. 93–102.
50. Кветной И. М. Экспериментальный мелатонин: место и роль в нейроэндокринной регуляции гомеостаза / И. М. Кветной, Т. В. Кветная, Н. Т. Райхлин. — М. : Медпрактика. — 2004. — С. 34–47.
51. Клинико-эндоскопические и морфофункциональные показатели в оценке развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в различных возрастных группах / М. А. Осадчук, А. М. Золотовицкая, И. В. Киреев [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колонопроктологии. — 2012. — № 5. — С. 30–36.
52. Клинико-эндоскопический анализ поддерживающей антисекреторной терапии и динамика показателей качества жизни при неэрозивной рефлюксной болезни / И. В. Маев, А. А. Самсонов, Г. А. Бусарова [и др.] // Клинические перспективы гастроэнтерологии и гепатологии. — 2007. — № 3. — С. 40–45.
53. Клинические аспекты гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у лиц пожилого возраста: результаты 5-летнего исследования / В. В. Цуканов, Е. В. Онучина, А. В. Васютин [и др.] // Терапевтический архив. — 2014. — № 2. — С. 23–26.
54. Козлова И. В. Гастроэзофагеальный рефлюкс и система эзофагита у больных ишемической болезнью сердца: влияние на показатели реполяризации миокарда и вариабельность сердечного ритма / И. В. Козлова, С. В. Логвинов, Ю. Г. Шварц // Клиническая медицина. — 2004. — № 9. — С. 33–35.
55. Комаров Ф. И. Практическая гастроэнтерология / Ф. И. Комаров, М. А. Осадчук, А. М. Осадчук. — М. : Медицинское информационное агенство, 2010. — 280 с.
56. Корниенко Е. В. Внежелудочные проявления инфекции Helycobacter pylori у детей / Е. В. Корниенко // Гастроэнтерология. — 2009. — № 1. — С. 67–69.
57. Лазебник Л. Б. Изжога и гастроэзофагеальная болезнь: проблемы и решения / Л. Б. Лазебник // Терапевтически архив. — 2008. — № 2. — С. 5–11.
58. Лазебник Л. Б. Роль оксида азота в этиопатогенезе некоторых заболеваний органов пищеварения / Л. Б. Лазебник, Д. Н. Дроздов, Е. Н. Барышников // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2005. — № 2. — С. 2–11.
59. Лазебник Л. Б. Современное понимание гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: от Генваля к Монреалю / Л. Б. Лазебник, Д. С. Бордин, А. А. Машарова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2007. — № 5. — С. 4–10.
60. Лазебник Л. Б. Терапия кислотозависимых заболеваний / Л. Б. Лазебник, Ю. В. Васильев, П. Я. Григорьев // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2008. — № 4. — С. 1–15.
61. Лазебник Л. Б. Факторы, влияющие на эффективность лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни ингибиторами протонной помпы / Л. Б. Лазебник, Д. С. Бордин, А. А. Машарова // Терапевтический архив. — 2012. — № 2. — С. 16–31.
62. Лазебник Л. Б. Частота выявленных симптомов, характерных для гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у лиц пожилого и старческого возраста, а также долгожителей Москвы / Л. Б. Лазебник // Гастроэнтерология. — 2004. — № 2–3. — С. 11–75.
63. Ланг Т. А. Как описывать статистику в медицине / Т. А. Ланг, М. Сесик; пер. с англ. под ред. В. П. Леонова. — М. : Практическая медицина, 2011. — 480 с.
64. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. — К. : Морион, 2001. — 408 с.
65. Лапина Т. Л. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, изменчивая и консервативная позиция / Т. Л. Лапина // Болезни органов пищеварения. — 2009. — Т. 9, № 1. — С. 1–4.
66. Лапина Т. Л. Изжога: распространенность, клиническое значение, ведение пациентов / Т. Л. Лапина // Фарматека. — 2003. — № 2. — С. 10–15.
67. Лапшина Е. А. Новые подходы к лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни при избыточной массе тела и ожирении / Е. А. Лапшина // Сучасна гастроентерологія. — 2015. — № 2 (82). — С. 136–141.
68. Лекции по гастроэнтнрологии / А. А. Опарин, А. Г. Опарин, Н. В. Лаврова, Ю. И. Двояшкина. — Харьков : Факт, 2013. — 175 с.
69. Маев И. В. Внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / И. В. Маев // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2005. — № 5. — С. 55–56.
70. Маев И. В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь / И. В. Маев, Г. Л. Юренев, Г. А. Бусарова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 2012. — № 5. — С. 13–23.
71. Маев И. В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: от патогенеза к терапевтическим аспектам / И. В. Маев, Д. Н. Андреев, Д. Т. Дичева // Consilium medicum — 2013. № 8. — С. 30–34.
72. Маев И. В. Особенности течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных сахарным диабетом 2 типа / И. В. Маев, Г. Л. Юренев, Д. А. Кахраманова // Клиническая медицина. — 2012. — № 9. — С. 53–57.
73. Маев И. В. Перспективы применения ингибитора протонной помпы нового поколения — декслансопразола в терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / И. В. Маев, А. А. Самсонов, Д. Н. Андреев // Фарматека. — 2015. — № 2. — С. 6–11.
74. Малая Л. Т. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы / Л. Т. Малая, А. Н. Корж, Л. Б. Балковая. — Харьков : «Торсинг», 2000. — 354 с.
75. Малиновская Н. К. Мелатонин в лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки / Н. К. Малиновская, Ф. И. Комаров, С. И. Рапопорт // Клиническая медицина. — 2006. — № 1. — С. 5–11.
76. Малиновская Н. К. Мелатонин: вчера, сегодня, завтра / Н. К. Малиновская // Клиническая медицина. — 2002. — № 6. — С. 71–72.
77. Масловский Л. В. Терапевтические аспекты гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России (МЭГРЕ): первые итоги / Л. В. Масловский, О. Н. Минушкин // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2009. — № 6. — С. 4–12.
78. Мелатонин в норме и патологии / Ф. И. Комаров, С. И. Ропопорт, Н. К. Малиновская, В. Н. Анисимова. — М. : Медпрактика, 2004. — 308 с.
79. Мелатонин и заболевания желудочно-кишечного тракта / А. А. Опарин, О. Е. Шаповалова, Ю. И. Двояшкина, Н. В. Лаврова // Міжнародний медичний журнал. — 2010. — № 4 (65). — С. 68–72.
80. Меньшикова Е. А. Иммунологическая реактивность и содержание гастроэнтерологических показателей жителей города Архангельска и Заполярья / Е. А. Меньшикова, В. А. Штаборов // Экология человека. — 2010. — № 5. — С. 30–34.
81. Место Helicobacter pylori в нормомикробиоценозе и дисбактериозе мукозной микрофлоры эзофагогастродуоденальной зоны при её воспалительных эрозивно-язвенных поражениях / В. В. Чернин, В. М. Бондаренко, В. М. Чернивец, С. Н. Базлов // Терапевтический архив. — 2012. — № 2. — С. 10–16.
82. Міщук В. Г. Рівень гастрину в крові у хворих на гастроезофагеальну рефлюксну хворобу та характер езофагеальних рефлюксів / В. Г. Міщук, В. Б. Бойчук // Сучасна гастроентерологія. — 2014. — № 3 (77). — С. 16–21.
83. Многоцентровое исследование «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России» (МЭГРЕ): первые итоги / Л. Б. Лазебник, А. А. Машарова, Д. С. Бордин [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2009. — № 6. — С. 4–12.
84. Морозов С. В. Лечение больных неэрозивной формой гастроэзофагеальной рефлюкной болезнью / С. В. Морозов, Ю. А. Кучерявый // Лечащий врач. — 2013. — № 7. — С. 32–38.
85. Нарушения пищеводного клиренса при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и возможности их коррекции / О. А. Сторонова, А. С. Трухманов, Н. Л. Джахая, В. Т. Ивашкин // Росс. журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колонопроктологии. — 2012. — № 2. — С. 14–21.
86. Некоторые данные возрастной клинической физиологии желудка / О. В. Коркушко, В. Б. Шатило, Ю. В. Гавалко [и др.] // Сучасна гастроентерологія. — 2010. — № 4 (54). — С. 17–25.
87. Немцов В. И. Использование ингибиторов пртонной помпы (ИПП) с быстрым началом антисекреторного действия для лечения рефрактерной формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) / В. И. Немцов // Гастроэнтерология. — 2012. — № 2–3. — 65 с.
88. Опарин А. Г. Роль мелатонина в формировании секреторно-двигательных расстройств при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с учетом психосоматического статуса у студентов / А. Г. Опарин, А. А. Опарин, О. Е. Шаповалова // Світ медицини та біології. — 2010. — № 1. — С. 110–113.
89. Острогляд А. В. Перший досвід вивчення епідеміологіі гастроезофагеальної рефлюксної хвороби в Україні / А. В. Острогляд // Сучасна гастроентерологія. — 2006. — № 1. — С. 30–32.
90. Палій І. Г. Поширення гастроезофагеальної рефлюксної хвороби серед хворих з патологією органів травлення, провокуючі чинники та ефективність блокаторів Н+/К+-АТФази (за результатами анкетування амбулаторних хворих) / І. Г. Палій, С. В. Заїка, А. Г. Янковецька // Сучасна гастроентерологія. — 2015. — № 2 (82). — С. 85–96.
91. Пасечников В. Д. Функциональная изжога: проявление неэрозивной рефлюксной болезни или нарушение висцирального восприятия в пищеводе? / В. Д. Пасечников // Consilium Medicus. — 2003. — Т. 5, № 6. — С. 312–318.
92. Передерий В. Г. Эффективность эзомепразолового теста при диагностике неэрозвной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / В. Г. Передерий, С. М. Ткач, В. В. Чернявский // Сучасна гастроентерологія. — 2004. — № 2 (16). — С. 67–71.
93. Перспективы применения нового прокинетика с двойным механизмом действия в терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / И. В. Маев, А. А. Самсонов, А. Н. Одинцова [и др.] // Фарматека. Гастроэнтерология (гепатология). — 2009. — № 2. — С. 1–5.
94. Пиманов С. И. Эзофагит, гастрит и язвенная болезнь / С. И. Пиманов. — М. : Медкнига, 2010. — 380 с.
95. Пименов Л. Т. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в практике врача первичного звена / Л. Т. Пименов, Т. В. Савельева // Практическая медицина. — 2010. — № 42. — С. 48–52.
96. Применение препаратов альгиновой кислоты в терапии больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / Н. В. Харченко, Д. Т. Джанелидзе, И. С. Марухно, О. М. Герасименко // Сучасна гастроентерологія. — 2014. — № 2 (76). — С. 47–51.
97. Применение препаратов альгиновой кислоты в терапии больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / Н. В. Харченко, Д. Т. Джанелидзе, И. С. Марухно, О. М. Герасименко // Сучасна гастроентерологія. — 2014. — № 2 (76). — С. 47–51.
98. Райхлин Н. Т. Мелатонин, вчера, сегодня, завтра / Н. Т. Райхлин // Клиническая медицина. — 2002. — № 6. — С. 72.
99. Рапопорт С. И. Мелатонин: теория и практика / С. И. Рапопорт, В. А. Голиченково. — М. : Медпрактика, 2009. — 99 с.
100. Реабилитация больных гастроезофагеальной рефлюксной болезнью / Ю. В. Васильев, А. А. Машарова, И. В. Мананников [и др.] // Эксперементальная и клиническая гастроэнтерология. — 2005. — № 2. — С. 36–43.
101. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. — М. : МедиаСфера, 2006. — 312 с.
102. Роль диффузной нейроэндокринной системы в патогенезе и исходе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / М. А. Осадчук, А. В. Калинин, Т. Е. Липатова [и др.] // Росс. журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 2007. — Т. 17, № 3. — С. 35–40.
103. Рязанцева Д. Е. Оценка гендерных особенностей качества жизни больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / Д. Е. Рязанцева, Е. Ю. Еремина // Гастроэнтерология. — 2012. — № 2–3. — С. 76.
104. Симон А. Патогенетическая роль соляной кислоты при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / А. Симон // Росс. журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колонопроктологии. — 2008. — № 2. — С. 55–58.
105. Скрипник И. П. Взаимосвязь стоматологических и фаринго-ларингических проявлений у пациентов с ГЭРБ / И. П. Скрипник, Н. Ю. Емельянова // Сучасна гастроентерологія. — 2009. — № 1 (45). — С. 18–20.
106. Скрипник І. М. Оверлап-синдром неерозивної рефлюксної хвороби та функціональної диспепсії: клініко-епідеміологічний аналіз та лікування / І. М. Скрипник, Г. В. Осьодлова, І. М. Шевага // Сучасна гастроентерологія. — 2012. — № 2 (64). — С. 42–48.
107. Степанов Ю. М. Гастрин у сироватці крові хворих на хронічний рефлюксний гастрит / Ю. М. Степанов, О. П. Самотуга // Сучасна гастроентерологія. — 2009. — № 5 (49). — С. 47–51.
108. Степанов Ю. М. ГЭРБ и хеликобактерная инфекция / Ю. М. Степанов, Л. М. Шендрик, Арби Мохамед // Сучасна гастроентерология. — 2010. — № 1 (51). — С. 62–70.
109. Степанов Ю. М. Перспективы усовершенствования терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / Ю. М. Степанов, Арби Мохамед, И. Я. Будзак // Сучасна гастроентерологія. — 2008. — № 1 (59). — С. 87–92.
110. Степанов Ю. М. Шляхи оптимізації лікування гастроезофагеальної рефлюксної хвороби / Ю. М. Степанов, І. Я. Будзяк, С. В. Косинська // Сучасна гастроентерологія. — 2012. — № 2 (64). — С. 109–113.
111. Ткач С. М. Естественное течение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и роль эзомепразола в предупреждении прогрессирования / С. М. Ткач // Сучасна гастроентерологія. — 2011. — № 3 (59). — С. 70–77.
112. Ткач С. М. Клиническая польза и потенциальный риск применения ингибиторов протонной помпы / С. М. Ткач // Український терапевтичний журнал. — 2012. — № 3–4. — С. 123–130.
113. Ткач С. М. Современные возможности повышения эффективности лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / С. М. Ткач // Гастроэнтерология. — 2014. — № 2 (52). — С. 82–88.
114. Ткач С. М. Современные и перспективные подходы к ведению больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, основанные на данных доказательной медицины / С. М. Ткач, В. Г. Передерий // Сучасна гастроентерологія. — 2010. — № 6 (56). — С. 96–107.
115. Ткач С. М. Современные показания к применению повышенных доз ингибиторов протонной помпы / С. М. Ткач // Сучасна гастроентерологія. — 2011. — № 5. — С. 45–52.
116. Ткач С. М. Современные подходы к лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных с ожирением./ С.М. Ткач // Сучасна гастроентерологія. – 2009. – №6. – С.46-50.
117. Томаш О. В. Антисекреторная теория в реальной клинической практике: от привычных стереотипов к доказательным стандартам / О. В. Томаш, Н. Н. Руденко, Е. А. Юренко // Український терапевтичний журнал. — 2011. — № 2. — С. 103–113.
118. Томаш О. В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: традиционный взгляд и новые подходы к лечению / О. В. Томаш, Н. И. Руденко // Сучасна гастроентерологія. — 2009. — № 3 (47). — С. 98–106.
119. Трофимов А. В. Нейроэндокринные клетки желудочно-кишечного тракта в моделях преждевременного старения / А. В. Трофимов, И. В. Князькин, И. М. Кветной. — СПб. : ДЕАН, 2005. — 208 с.
120. Трухманов А. С. Диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / А. С. Трухманов // Терапевтический архив. — 2011. — № 8. — С. 44–48.
121. Трухманов А. С. рН-Импедансометрия пищевода / А. С. Трухманов, В. О. Кайбышева : Под ред. В. Т. Ивашкина. — М. : Медпрактика, 2013. — 18 с.
122. Уніфікований клінічний протокол надання первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Гастро-езофагеальна рефлюксна хвороба» / наказ МОЗ України № 943 від 31 жовтня 2013 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів по стандартизації медичної допомоги при гастроезофагеальній рефлюксній хворобі».
123. Успенский Ю. П. Патогенетические основы дифференцирования тактики лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / Ю. П. Успенский, Е. И. Ткаченко // Сучасна гастроентерологія. — 2010. — № 1 (51). — С. 92–101.
124. Фадеенко Г. Д. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и Helicobacter pylori / Г. Д. Фадеенко, А. Е. Гриднев // Сучасна гастроентерологія. — 2014. — № 1 (75). — С. 93–95.
125. Фадеенко Г. Д. Лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов с ожирением: роль и место современного прокинетика итоприда гидрохлорида / Г. Д. Фадеенко, Т. Л. Можина // Сучасна гастроентерологія. — 2011. — № 1 (57). — С. 71–77.
126. Фадеенко Г. Д. Новый алгоритм медикаментозной терапии при ГЭРБ / Г. Д. Фадеенко, М. О. Бабак, Т. Л. Можина // Сучасна гастроентерологія. — 2008. — № 4 (42). — С. 4–7.
127. Фадеенко Г. Д. Связь метаболитов мелатонина и оксида азота в патогенезе ГЭРБ в сочетании с хроническим обструктивным заболеванием легких / Г. Д. Фадеенко, В. М. Каменир // Сучасна гастроентерологія. — 2009. — № 4. — С. 78–87.
128. Фадеенко Г. Д. Эпидемиологические аспекты гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / Г. Д. Фадеенко, И. Э. Кушнир, М. О. Бабак// Сучасна гастроентерологія. — 2008. — № 5 (43). — С. 12–16.
129. Функциональная активность альвеолярных макрофагов у больных бронхиальной астмой и гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / Н. В. Мамаев, С. В. Лямина, С. В. Калиш, Е. В. Малышева // Клиническая медицина. — 2013. — № 6. — С. 41–47.
130. Харченко Н. В. Обзор материалов 21-й ежегодной Европейской гастроэнтерологической недели / Н. В. Харченко, И. М. Скрипник // Здоровʼя України. — 2014. — № 01–02 (326–327). — С. 34–35.
131. Харченко Н. В. Пути оптимизации терапии ГЭРБ / Н. В. Харченко, Е. В. Родонежская // Сучасна гастроентерологія. — 2007. — № 2 (34). — С. 55–59.
132. Циммерман Я. С. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: патогенез, клиника, диагностика и лечение / Я. С. Циммерман, Л. Г. Вологжанина // Клиническая медицина. — 2005. — № 9. — С. 16–24.
133. Цуканов В. В. Ассоциация внепищеводных проявлений ГЭРБ с частотой изжоги и выраженности эзофагита / В. В. Цуканов, О. В. Хоменко, М. Е. Солоденова // Клиническая медицина. — 2011. — № 6. — С. 52–55.
134. Чернобривий В. М. Резистентність до інгібіторів протонної помпи при гастроезофагеальній хворобі: шляхи розвʼязання проблеми (огляд літератури) / В. М. Чернобривий, С. Г. Мелащенко // Сучасна гастроентерологія. — 2011. — № 3 (59). — С. 78–85.
135. Чернобровий В. М. Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба: функціональна діагностика, вибір інгібіторів протонної помпи та оцінка ефективності їх кислотосупресивної дії / В. М. Чернобровий, С. Г. Мелащенко, О. О. Ксенчин // Сучасна гастроентерологія. — 2015. — № 3 (83). — С. 50–58.
136. Чернобровий В. М. Новітні дослідження у вивченні патогенезу гастроезофагеальної рефлюксної хвороби за результатами експрес-гастро-рН-моніторінгу / В. М. Чернобривий, С. В. Заика, С. П. Колісник // Гасроентерологія. — 2007. — № 38. — С. 183–191.
137. Чернявский В. В. Коррекция секреторной и моторно-эвакуаторной функции желудка как краеугольный камень предупреждающий рецидив гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / В. В. Чернявский // Сучасна гастроентерологія. — 2012. — № 1 (63). — С. 120–124.
138. Шептулин А. А. Внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / А. А. Шептулин, В. А. Киприанис // РЖГГК. — 2005. — № 5. — С. 10–15.
139. Шептулин А. А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: спорные и нерешенный вопросы / А. А. Шептулин // Клиническая медицина. — 2008. — № 6. — С. 8–12.
140. Шептулин А.А. Инфекция Helicobacter pylori: что еще, кроме заболеваний желудка? / А. А. Шептулин // Клиническая медицина. — 2014. — № 5. — С. 33–39.
141. Шептулин А. А. Новая система оценки клинических симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / А. А. Шептулин // РЖГГК. — 2008. — № 4. — С. 23–27.
142. Шептулин А. А. Современные возможности применения прокинетиков в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / А. А. Шептулин, В. А. Киприанис // Российский журнал гастроэнеторологии, гепатологии и колонопроктологии. — 2010. — № 5. — С. 39–43.
143. Щербинина М. Б. Кардиальные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: тактика ведения пациентов / М. Б. Щербинина, И. Я. Бурдзак // Сучасна гастроентерологія. — 2008. — № 2 (40). — С. 34–39.
144. Щербинина М. Б. Новые стратегии в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни./ М. Б. Щербинина, Е. В. Закревская, Т. А. Скороход // Сучасна гастроентерологія. — 2010. — № 4 (54). — С. 83—89.
145. Янова О. Современное понимание патофизиологических аспектов ГЭРБ и подходы к её фармакотерапии / О. Янова // Фармакология. — 2013. — № 3. — С. 35–40.
146. A pilot study using narrow band imaging to investigate the differences in mucosal morphology at the gastroesophageal junction between GERD patients and asymptomatic subjects / K. Fock, E. Teo, T. Ang [et al.] // Gut. — 2007. — No. 56, Suppl. 3. — P. 14.
147. Acid breakthrough in GERD patients under proton pump inhibitors (PPI) treatment in a daily practice : 15 UEGW Abstracts / J. Perez de la Serna, A. Ruiz de Levon, C. Sevilla-Mantilla [et al.] // Gut. — 2012. — Vol. 56, Suppl. 3. — P. 217.
148. American Gastroenterological Associatic medical position statement on the management of gastroesophageal reflux disease / P. J. Kahrilas, N. J. Shaheen, M. F. Vaezi [et al.] // Gastroenterology. — 2012. — Vol. 135. — P. 1383–1391.
149. American Gastroeuterological Association Medical Position Statement on the Management of Gastroesophageal Reflux Disease // Gastroenterology. — 2008. — No. 135. — P. 1383–1391.
150. Amindra S. A. Medical therapy gastro-esophageal reflux disease / S. A. Amandra // Mayo Clin. Prac. — 2001. — Vol. 76. — P. 102–106.
151. Annibale B. The stomach and iron deficiency anemia: a forgotten link / B. Annibale, G. Capurzo, G. Dell Fave // Dig. Liver Dis. — 2012. — Vol. 35, No. 4. — P. 288–295.
152. Armstong D. Symptom assessment: method and counter / D. Armsong // Clinic. Gastroenterology. — 2007. — No. 41, Suppl. 2. — P. 184–192.
153. Ashorn M. Helicobacter pylori and iron deficiency anemia in children / M. Ashorn, T. Ruuska, A. Makipernaa // Scand. J. Gastroenterology. — 2001. — Vol. 36, No. 7. — P. 701–705.
154. Asia pacific consensus on the management of gastro-esophageal reflux disease: update / K. M. Foсk, N. J. Talley, R. Fass [et al.] // J. Gastroenterology Hepatology. — 2008. — No. 23 (1). — P. 8–22.
155. Association between weight gain and symptoms of gastroesophageal reflux in the general population / E. Rey, C. Moreno-Elola-Olaso, F. R. Artalejo [et al.] // Am. J. Gastroenterology. — 2006. — Vol. 101. — P. 229–233.
156. Avidan B. Reflux symptoms are associated with psychiatric disease./ Avidan B., Sonnenberg A., Giblovich H., Soutag S.J. // Aliment. Pharmacology Therapy. – 2010. – Vol.15. – P.1907-1912.
157. Babu S. Drug therapy of gastroeshophageal reflux disease (GERD) focus on itopride hydrochloride / S. Babu // India Practitioner. — 2012. — Vol. 56 (12). — P. 827–830.
158. Bamimore A. Gastro-esophageal reflux disease. Another risk factor a trial fibrillation / A. Bamimore, A. S. Budzikowski // Cardiology. — 2002. — Vol. 120, No. 4. — P. 185–186.
159. Bardhan K. D. Reflux revisited advancing the role of pepsin / K. D. Bardhan, V. Strugala, P. W. Detmar // Int. J. Otolaryngol. — 2012. – 646901.
160. Beattie Z. T. Classification of lying position using load cells enter the bed / Z. T. Beattie, C. C. Hagen, T. L. Hages // Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc. — 2011. — P. 474–477.
161. Becher A. Systematic review: Ageing and gastro-esophageal reflux disease symptoms, oesophageal function and reflux oesophagist / A. Beacher, J. Dent // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2011. — Vol. 33, No. 4. — P. 442–454.
162. Biogenic amines in the reduction of oxidative stases: melatonin and its metabolites / R. J. Reiter, D. X. Tan, M. J. Jon [et al.] // Neuro Endocrinology Lett. — 2008. — № 29. — P. 391–398.
163. Body size and composition and the risk of gastric and oesophageal adenocarcinoma / R. Maclinnes, D. English, J. Hopper [et al.] //Int. J. Cancer. — 2006. — No. 118. — P. 2628–2631.
164. Body-mass index and symptoms of gastro-esophageal reflux in women / B. C. Jacobson, S. C. Somers, G. S. Fuchs [et al.] // N. Engl. J. Medicine. — 2006. — Vol. 354. — P. 2340–2348.
165. Boeckxstaens G. E. Reflux iuleibitors: a new approsch for GERD? / G. E. Boeckxstaens // Curr. Opin. Pharmacol. — 2008. — Vol. 8, No. 6. — P. 685–689.
166. Budenik G. A. The role of serotonin and melatonin in gastroinstinal physiology: ontogeny, regulation of food intake and mutual serotonin-melatonin feedbaсk / G. A. Budenik, S. F. Paug // J. Pineal Res. — 2007. — Vol. 16. — P. 91–99.
167. Carditis in esophageal reflux disease: results of a controlled study based on booth endoscopy and 24-h oesophageal pH monitory / P. Zentilin, L. Mastracci, P. Dulbecco [et al.] // Aliment. Pharmacology Therapy. — 2010. — Vol. 19, No. 12. — P. 1285–1292.
168. Cat T. B. Potential influence of antisecretory therapy on the development of Candida-associated intraabdominal infection / T. B. Cat // Ann. Pharmacother. — 2008. — Vol. 42, № 2. — P. 185–191.
169. Cboe Y. H. Helicobacter pylori infection with iron deficiency anemia and subnormal growth at puberty / Y. H. Cboe, S. K. Kim, Y. C. Hong // Aveb. Dis. Children’s. — 2010. — No. 82. — P. 136–140.
170. Cboe Y. H. Helicobacter pylori-associated iron deficiency anemia in adolescent female atbletes / Y. H. Cboe, Y. S. Kwon, M. K. Jung // J. Pediatr. — 2011. — No. 139. — P. 100–104.
171. Changes in the prevalence of upper gastroinstinal tract diseases in patientis referred for endoscopy during the last fifteen years / S. F. Assimakopouls, K. C. Thonopoulos, K. Louvros, G. Theocharis // Gut. — 2011. — No. 56, Suppl. 3. — Р. 202.
172. Choudhry M. Overuse and inappropriate prescribing of proton pump inhibitors with clostridium difficile-associated disease / M. Choudhry, H. Soran, H. Ziglam // QJM. — 2008. — Vol. 101, No. 6. — P. 445–448.
173. Ciculating ghrelin Levels in patients whith various upper gastrointestinal disease / H. Jsomoto, H. Ueno, Y. Nishi [et al.] // Dig. Dis. Sci. — 2011. — Vol. 100, No. 8. — P. 1711–1720.
174. Cigarette smoking increases risk of Barrett’s esophagus: an analysis of the barrett’s and esophageal adenocarconima consortium / M. B. Cooc, N. J. Shaheen, L. A. Anderson [et al.] // Gastroenterology. — 2012. — Vol. 142, No. 4. — P. 744–753.
175. Clostridium difficult infection in an urban medical center: five-year analysis of infection rates among adult admissions and association with the use of proton pump inhibitors / S. Javatilaka, R. Shakov, R. Eddi [et al.] // Ann. Clin. Sci. — 2007. — Vol. 37, No. 3. — P. 241–247.
176. Comparison of 24-h control of gastric acidity by three different dosages of pantoprazole in patients with duodenal ulcer / V. Savarino, G. S. Mela, P. Zentilin [et al.] // Aliment. Pharmacology Therapy. — 2010. — Vol. 12. — P. 1241–1247.
177. Comparison of iron uptake in different Helicobacter species / L. Dhaenens, F. Szczebara, S. Van Nieuwenhuyse [et al.] // Res. Microbiology. — 1999. — Vol. 150, No. 7. — P. 775–781.
178. Contemporary understand trading and management of reflux and constipation in the general population and pregnancy: a consensus meeting / G. N. Tytgat, R. S. Heading, S. Muller-Vissener [et al.] // Aliment. Pharmacology Therapy. — 2012. — No. 18. — P. 291–301.
179. Cunningham R. Proton pump inhibitors as a risk for Clostridium difficile disease: Further evidence from the community / R. Cunningham // Can. Med. Assoc. J. — 2006. — Vol. 175. — P. 757–758.
180. Current concept in management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht 3 consensus Report / P. Malfertheiner F. Megrand, E. Bazzoli [et al.]. — Pub. Med., 2005. — 142 р.
181. Curtis J. R. The assessment of health status 15 among patients with CORD / J. R. Curtis, D. L. Patrick // Eur. Respir. J. — 2012. — No. 21, Suppl. 41. — P. 36–45.
182. Dent J. From 1996 to 2006 — a century of mayor evolution of understanding of gastro-oesaphageal reflux disease / J.  Dent // Aliment. Pharmacology Therapeutic. — 2010. — Vol. 24, No. 9. — P. 1269–1281.
183. Dhaenens L. Identification, characterization and immunogenicity of the lactoferrim – binding protein from Helicobacter pylori / L. Dhaenens, F. Szezebra, M. O. Husson // Infect. Immun. — 1997. — Vol. 65, No. 2. — P. 514–518.
184. Diagnostic role 24-hours combined multichannel intraluminal impedance and pH measurement in gastro-esophageal reflux disease / D. Dela Casa, D. Moneghini, G. Missale [et al.] // Gut. — 2007. — No. 56, Suppl. 4. — P. 211.
185. Diagnostic yield of oesophageal impedance and pH-monitoring in patients with typical symptoms of gasro-esophageal reflux disease of therapy / J. Lemgliger, M. Eisler, C. Ringhofer [et al.] // Gut. — 2007. — No. 56, Suppl. 3. — P. 210.
186. Dial S. Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired Clostridium difficile-associated disease / S. Dial, A. Barkun, S. Suissa // J. ANA. — 2011. — Vol. 294, No. 23. — P. 2989–2995.
187. Direct inhibitor of the mitochondrial permeability transition pore: a possible mechanism responsible for anti-apoptotic effect of melatonin / S. A. Andrabi, J. Sayeed, D. Siemen [et al.] // FASEB. J. — 2004. — No. 18. — P. 869–871.
188. Dixon M. Bile reflux gastritis and Barrett’s esophagus: Further evidence of a role for doudenogastrophageal reflux / M. Dixon, P. Neville, N. Mapstone // GUT. — 2011. — Vol. 49. — P. 359–363.
189. Does the eradication of Helicobacter pylori delay the diagnosis of gastric cancer / A. Kokkola, P. Sipponen, P. Arkkila [et al.] // Scand. J. Gastroenterology. — 2008. — Vol. 43, No. 12. — P. 1456–1460.
190. Does the presence of JBS-like symptoms influence the response of GERD patients to PPI therapy? / H. Mönnikes, R. C. Heading, H. Schmitt, H. Doerfler // Gut. — 2008. — Vol. 57, Suppl. 2. — P. 101.
191. Effect of anti-Helicobacter pylori therapy on outcowe of iron-deficiency anemia: a randomized controlled study / A. N. Valiyaveettil, A. Hamid, Z. Bobby [et al.] // Indian J. Gastroenterology. — 2011. — No. 24. — P. 155–157.
192. Effect of CYP2C19 polymorphism on the safety and efficacy of omeprazole in Japanese patients with recurrent reflux oesophagitis / T. Ohkuza, T. Mackawa, T. Arakawa [et al.] // Aliment. Pharmacology Therapy. — 2005. — Vol. 21, No. 11. — P. 1331–1339.
193. Effects of bile reflux on gastric mucosal lesions in patients with dyspepsia or chronic gastriris / S. L. Chen, J. Z. Mo, Z. J. Cao [et al.] // World J. Gastroenterol. — 2011. — Vol. 11, No. 18. — P. 2834–2837.
194. Effects of esophageal acid perfusion on cough responsiveness in patients with bronchial asthma / D. N. Wu, K. Yamaucki, H. Kobayashi [et al.] // Chest. — 2012. — Vol. 122, No. 2. — P. 505–509.
195. El-Serag H. B. Abdominal obesity and the risk of acid reflux in Barret’s esophagus / H. B. El-Serag, V. Kvapil, J. Hacken-Bitar // Am. J. Gastroenterology. — 2011. — No. 100. — P. 2151–2156.
196. El-Serag H. B. Obesity is an independent risk factor for GERD symptoms and erosive esophagitis / H. El-Serag, D. Graham, J. Satia // Am. J. Gastroenterology. — 2012. — No. 100. — P. 1243–1250.
197. El-Serag H. B. The association between obesity and GERD a review of the epidemiological evidence / H. B. El-Serag // Dig. Dis. Sci. — 2008. — Vol. 53, No. 9. — P. 2307–2312.
198. El-Serag H. B. Time trends of gastro-esophageal reflux disease a systematic review / H. B. El-Serag // Clin. Gastroenterology and Hepatology. — 2007. — No. 5 (1). — P. 17–26.
199. Endoscopical and histological features in bile reflux gastritis / C. C. Vere, S. Cazacu, V. Comanescu [et al.] // Rom. J. Morphology Embryology. — 2005. — Vol. 46, No. 4. — P. 269–274.
200. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease. A systematic review / J. Dent, H. B. El-Seray, M. A. Wallander [et al.] // Gut. — 2010. — Vol. 54. — P. 710–717.
201. Eslick G. D. Gastroesophageal reflux disease (GERD): risk factors, and impact on quality of life-a population-based study / G. D. Eslick, N. J. Talley // J. Clin. Gastroenterol. — 2009. — Vol. 43, No. 2. — P. 111–117.
202. Esposto E. Anticnflammatory activity of melatonin in central nervous system / E. Esposto, S. Cuzzocrea // Curr. Neuropharmacology. — 2010. — No. 8. — P. 228–242.
203. Farley events in proton pump inhibitor-associated exacerbation of corpus gastritis / D. Y. Graham, A. R. Opecun, Y. Yamaoka [et al.] // Aliment. Pharmacology Therapy. — 2012. — Vol. 17, No. 2. — P. 193–200.
204. Fass R. Distinct phenotypic presentations of Gastro-esophageal reflux disease: a new view of the natural history / R. Fass // Dig. Dis. — 2012. — Vol. 22. — P. 100–107.
205. Fass R. Refractory GERD what is it? / R. Fass, A. Gasiorowska // Curr. Gastroenterology Rep. — 2008. — Vol. 10, No. 3. — P. 252–257.
206. Fass R. Gastro-esophageal reflux and sleep / R. Fass // J. Clin. Gastroenterology. — 2007. — No. 41, Suppl. 2. — P. 154–159.
207. Fils S. Handling of the gastroesophageal reflux disease (GERD) during pregmancy — a review / S. Fils, M. Malfertheiner, S. D. Costa // Z. Geburtshilfe Neonatol. — 2007. — Vol. 211, No. 6. — P. 215–225.
208. Focca R. Microscopic esophagitis: inteobserver consistency asking consensus-based criteria / R. Focca, R. Riddell, K. Takubo // Gut. — 2007. — No. 56, Suppl. 3. — P. 75.
209. Garota Rodriguez L. Use of acid-suppressing drugs and the risk bacterial gastroenteritis / L. Garcta Rodrigues, A. Ruigomez, J. Panes // Clin. Gastroenterology Hepatology. — 2011. — Vol. 5, No. 12. — P. 1418–1423.
210. Gastric histopathology, iron status and iron deficiency anemia in children with Helicobacter pylori infection / G. Baysoy, D. Erten, E. Ademoglu [et al.] // J. Pediatric Gastroenterology Nutr. — 2004. — Vol. 38, No. 2. — P. 146–151.
211. Gastroesophageal reflux symptoms, oesophagitis and Barrett’s oesophagus in the general population the Lotano-Monghidoro study / R. M. Zagari, L. Fuccio, M. A. Wallander [et al.] // Gut. — 2008. — No. 57. — P. 1354–1359.
212. GERD evaluation: time for a new paradigm? / J. M. Modlin, P. Malferteiner, R. H. Hunt [et al.] // J. Clin. Gastroenterology. — 2007. — No. 41, Suppl. 2. — P. 97–101.
213. Goy K. L. Gastro-esophageal reflux disease (GERD) in the east — same as the west / K. L. Goy // J. Clin. Gastroenterology. — 2012. — No. 4. — P. 54–58.
214. Hacihanefioglu A. Improvement of complete blood count in patient with iron deficieuly anemia and Helicobacter pylori infection after the eradication of Helicobacter pylori / A. Hacihanefioglu, F. Edebali, A. Cebebi [et al.] // Hepatogastroenterology. — 2012. — Vol. 51, No. 55. — P. 313–315.
215. Hardeland R. Melatonin — a pleotropic orchestrating regular molecule / R. Hardeland, D. P. Cardinal, V. Srinivasan // Prog. Neurobiol. — 2011. — No. 93. — P. 350–384.
216. Helicobacter pylori impairs iron absorption in infected individuals / C. Ciacci, F. Sabbatini, R. Cavallaro [et al.] // Dig. Liver Disease. — 2010. — Vol. 36, No. 7. — P. 455–460.
217. Hershcovici T. Nonerosive Reflux Disease (NERD) — An Update / T. Hershcovici, R. Fass // J. Neurogastroenterol. Motil. — 2010. — Vol. 16, No. 1. — P. 8–21.
218. Hunt R. H. GERD: new strategies and new failures / R. H. Hunt, Y. Yuan, M. Yaghhoobi // J. Clin. Gastroenterology. — 2009. — No. 41, Suppl. 2. — P. 72–77.
219. Hypergastrinemia in respos to gastric inflammantion suppresses somatostatin / Y. Zavros, G. Reider, A. Ferguson [et al.] // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiology. — 2011. — No. 282. — P. 175–183.
220. Impact of Helicobacter pylori infection on histological changes in nourosive reflux disease / A. Gatopoulon, K. Mimidis, A. Giatromanolaki [et al.] // World J. Gastroenterology. — 2010. — Vol. 10, No. 8. — P. 1180–1182.
221. Influence of H. pylori infection on meal stimulated gastric acid secretion and gastroesophageal acid reflux / M. Feldman, B. Cryer, D. Sammer [et al.] // Am. J. Physiology. — 2010. — Vol. 277, No. 6. — P. 1159–1164.
222. Intraluminal-impedance guided therapy for PPI-resistant gastroesophageal reflux. A follow-up study / V. Becker, M. Bajbony, C. Waller [et al.] // Gut. — 2007. — No. 56, Suppl. 3. — P. 208.
223. Involtment of the corporal mucosa and related changes in gastric acid secretion characterize patient with iron deficiency anemia associated with Helicobacter pylori infection / G. Capurso, E. Lahner, A. Marcheggiano [et al.] // Aliment. Pharmacology Therapy. — 2010. — Vol. 15, No. 11. — P. 1753–1761.
224. Iron deficiency anemia and Helicobacter pylori infection / B. Annibale, G. Capurzo, G. Martino [et al.] // Jut. J. Autimicrob. Agent. — 2011. — Vol. 16, No. 4. — P. 515–519.
225. Iron-deficiency anemia associated with Helicobacter pylori gastritis / M. Konno, S. Muraoka, M. Takahashi [et al.] // J. Pediatr. Gastroenterology. — 2010. — Vol. 31, No. 1. — P. 52–56.
226. Is the acid pocket on patients with gastro-esophageal reflux disease different? A study with wireless pH monitoring / A. Grigolon, J. Bravi, P. Cantu [et al.] // Gut. — 2007. — No. 56, Suppl. 3. — P. 206.
227. Jeong J. J. Chronic gastrointestinal symptoms and quality of life in the Korean population / J. J. Jeong, M. G. Choi, Y. S. Cho [et al.] // Word J. Gastroenterology. — 2008. — Vol. 14, No. 41. — P. 6388–6394.
228. Jshino Y. Acid suppressive strategy against gastro-esophageal reflux disease: the alternative of proton-pump inhibitors or Н2 receptor antagonist / Y. Jshino, K. Sugano // Nippo Rinsho. — 2007. — Vol. 65, No. 5. — P. 891–894.
229. Jsomoto H. Ciculating ghrelin Levels in patients whith various upper gastrointestinal disease / H. Jsomoto, H. Ueno, Y. Nishi [et al.] // Dig. Dis. Sci. — 2005. — Vol. 100, No. 8. — P. 1711–1720.
230. Kahrilas P. J. Gastro-esophageal reflux disease / P. J. Kahrilas // NEJM. — 2008. — No. 359. — P. 1700–1707.
231. Katz P. Руководство по диагностике ГЭРБ (2013) / P. Katz, L. Gerson // Гастроентерологія. Здоровʼя України. — 2013. — № 17 (318). — С. 55–56.
232. Kouturek S. J. Melatonin in gastroprotection against stress-induced acute gastric lesions and in healing of chronic gastric ulcers / S. J. Kouturek, P. C. Kouturek, T. Brzozowski // J. Physiology Pharmacology. — 2010. — No. 57, Suppl. 5. — P. 51–66.
233. Kouturek S. J. Role of melatonin in upper gastrointestinal tract / S. J. Kouturek, O. Brozozowski, G. A. Budenic // J. Physiology Pharmacology. — 2007. — No. 58. — P. 23–52.
234. Kumar A. Possible involvement of GABAergic mechanism in protective effect of melatonin against sleep deprivation-induced behavior modification and oxidative in nice / A. Kumar, A. Singh // Fund. Clinic Pharmacology. — 2010. — No. 23. — P. 439–448.
235. Leonard J. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression / J. Leonard, J. Marshall, P. Moayyedi // Am. J. Gastroenterology. — 2007. — Vol. 102, No. 9. — P. 2047–2056.
236. Lin T. J. Drug interaction between Clopidogrel and proton inhibitors / T. J. Lin, C. A. Jackevicins // Pharmacotherapy. — 2010. — Vol. 30, No. 3. — P. 275–289.
237. Mabrut J. V. Duodenogastric and gastro-esophageal bile reflux / J. V. Mabrut, J. M. Collard, J. Baulieux // J. Chir. (Paris). — 2011. — Vol. 143, No. 6. — P. 355–365.
238. Malfertheiner P. GERD endoscopic assement: a reconciliation with symptoms / P. Malfertheiner, K. Monkemuller, T. Wex // J. Clinic. Gastroenterology. — 2007. — No. 41, Suppl. 2. — P. 193–197.
239. Mathews S. Новые стратегии использования пантопрозола для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / S. Mathews, A. Reid, C. Than, Q. Cai // Сучасна гастроентерологія. — 2011. — № 3 (59). — С. 107–114.
240. Medical treatments for the maintenance therapy of reflux oesophagitis and endoscopic negative reflux disease / C. Donnellan, N. Sharma, C. Preston, P. Maqyyed // Cochrane Database System. Rev. — 2005. — Vol. 18, No. 2. — CD 003245.
241. Medical treatments in the short term management of reflux oesophagitis / M. Khan, J. Sautana, C. Donneltan [et al.] // J. Physiology Pharmacology. — 1997. — Vol. 131, No. 2. — P. 201–209.
242. Melatonin and serotonin effects on gastrointestinal motility / P. J. Thor, G. Krolczyk, L. Gil [et al.] // J. Physiology Pharmacology. — 2007. — No. 58, Suppl. 6. — P. 97–105.
243. Melatonin in mitochondrial dysfunction and related disorders / V. Srinivasan, D. W. Spence, S. R. Pandi-Perumal [et al.] // J. Alzheimers Disease. — 2011. — No. 21. — P. 234–245.
244. Melatonin reduces apoptosis and necrosis induced by ischemia. Reperfusion injury of the pancreas / F. G. Munoz-Casares, F. J. Padillo, L. Briceno [et al.] // J. Pineal. Pes. — 2006. — No. 40. — P. 195–203.
245. Metaanalis the relationship between Helicobacter pylori infection and gastro-esophageal reflux disease / F. Cremonini, S. Caro, S. Delgado-Aros, A. Sepulveda // Aliment. Pharmacology Therapy. — 2012. — No. 18. — P. 279.
246. Modlin J. M. Whistler meeting / J. M. Modlin, R. Hunt // J. Clin. Gastroenterology. — 2007. — No. 41, Suppl. 2. — P. 45–46.
247. Monnikes H. Global clinical symptom spectrum in gastro-esophageal reflux disease / H. Monnikes // J. Gastroenterology. — 2007. — Vol. 41. — P. 168–174.
248. Mosapride as an adjunct to lansoprazole for symptom relief of reflux oesophagitis / H. Yao-Chan, V. Tzeng-Huey, H. Wei-Lun [et al.] // Br. Pharmacology Soc. — 2010. — Vol. 70, No. 2. — P. 171–179.
249. Mubsen K. Helicobacter pylori infection and iron strores: a systematic review and meta-analysis / K. Mubsen, D. Coben // Helicobacter. — 2008. — Vol. 14, No. 5. — P. 323–340.
250. Nenez-Rodriguez H. Gastroesophageal reflux disease and psychological factors / H. Nenez-Rodriguez, A. Miramda-Sivela, R. Madrigal [et al.] // Gut. — 2007. — No. 56, Suppl. 3. — P. 206.
251. Neumann N. Dilated intercellular spaces of esophageal epithelium in non-erosive and erosive reflux disease patients and appropriate controls / N. Neumann, K. Monkemuller, L. C. Fry // Gut. — 2007. — No. 56, Suppl. 3. — P. 206.
252. New algorithm for the treatment of gastro-oesophageal reflux disease / C. N. Tytgat, K. Mccoll, J. Tack [et al.] // Aliment. Pharmacology Therapy. — 2008. — Vol. 27, No. 3. — P. 249–256.
253. Nocon M. Lifestyle factors and symptoms of gastro-esophageal reflux — a population-bаsed study / M. Nocon, J. Labenz, S. N. Willich // Aliment. Pharmacology Therapy. — 2006. — Vol. 23. — P. 169–174.
254. Obesity and estrogen as risk factors for gastro-esophageal reflux symptoms / M. Nilsson, R. Johnsen, W. Ye [et al.] // JAMA. — 2003. — Vol. 290. — P. 66–72.
255. Orlando R. C. Esophageal damage and repair in GERD / R. C. Orlando // J. Clin. Gastroenterology. — 2007. — No. 41, Suppl.2. — P. 108–112.
256. Owen gastroesophageal reflux and duodenogastric reflux before and after eradication in Helicobacter pylori gastritis / D. K. Mantfold, A. Anggiansah, I. Rowe [et al.] // Eur. J. Gastroenterology Hepatology. — 2001. — Vol. 13, No. 5. — P. 535–539.
257. Oxidative damages are critical in pathogenesis of reflux esophagitis: implication of antioxidants in us treatment / T. V. Oh, J. S. Lee, B. O. Ahn [et al.] // Free Radic. Biol. Med. — 2001. — Vol. 30, No. 8. — P. 905–915.
258. Pace F. On-demand PPI therapy in GERD / F. Pace, G. B. Porro // Gur. Treant. Opt. Gastroenterology. — 2011. — Vol. 11. — P. 35–42.
259. Prevalence of Helicobacter pylori infection in coronary artery disease and effect of its eradication on coronary lumen reduction after percutaneous coronary angioplasty / M. Kovalski, P. C. Knturek, P. Piemazek [et al.] // Dig. Liver Dis. — 2001. — Vol. 33, No. 3. — P. 222–229.
260. Protective effect of antioxidants on DNA damage induced by MNNG in Helicobacter pylori infected gastric mucosa cells / M. Jarosinska, J. Basiac, G. Klupinska [et al.]. — Abstract T. 0201. — Canada, Oakville, Pulsus group Inc., 2005.
261. Proton pump inhibitor use and risk of community-acquired Clostridium diffiсile-associated disease defined by prescription for oral vancomycin therapy / S. Dial, J. A. C. Delaney, V. Schneider, S. Suissa // Med. Assoc. J. — 2010. — Vol. 175, No. 7. — P. 745–748.
262. Radogna F. Melatonin: a pleotropic molecule regulating inflammation / F. Radogna, M. Diederich, L. Ghibelli // Biochemical Pharmacology. — 2010. — No. 80. — P. 1844–1852.
263. Randomized placebo-controlled trial of Helicobacter pylori eradication for iron-deficiency anemia in preadolescent children and adolescents / Y. H. Cboe, S. K. Kim, B. K. Son [et al.] // Helicobacter. — 2008. — No. 4. — P. 135–139.
264. Reiter R. J. Functional aspects of the pineal hormone melatonin in combating cell and tissue — damage induced by free-radials / R. J. Reiter // EJE. — 2010. — Vol. 134. — P. 412–420.
265. Reiter R. J. What constitutes a physiological concentration of melatonin? / R. J. Reiter, D. X. Tan // JPR. — 2012. — Vol. 34. — P. 79–80.
266. Relationship between symptom load of gastro-esophageal reflux disease and health related quality of life, work productivity, resource // P. Wahlgvist, M. Karesson, D. Johnson [et al.] // Aliment. Pharmacology Therapy. — 2008. — Vol. 27, No. 10. — P. 960–970.
267. Restorative impact of rabeprazole on gastric mucus and mucin production impairment during naproxen clinical significance / T. Jaworski, I. Sarosier, S. Sostazich [et al.] // Dig. Dis. Sci. — 2011. — Vol. 50. — P. 357–365.
268. Risk of Clostridium difficile diarrhea among hospital inpatients prescribed proton pump inhibitors: cohort and case control studies / S. Dial, K. Alrasad, C. Manoukian [et al.] // MA. — 2012. — Vol. 171, No. 1. — P. 33–38.
269. Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs / R. Laneij, M. Sturkenboom, R. Hassing [et al.] // J. Med. Assoc. — 2004. — Vol. 292. — P. 1955–1960.
270. Rohof W. O. Pathophysiology and management of gastroesophageal reflux disease / W. O. Rohof, D. P. Hirsch, G. E. Boeckxstaens // Minerva Gastroenterology Dictol. — 2009. — Vol. 55, No. 3. — P. 289–300.
271. Roviello F. Iron deficiency anemia after subtotal gastrectomy for gastric cancer / F. Roviello, G. Fotia, D. Marrelli [et al.] // Mepatogastroenterology. — 2004. — Vol. 51, No. 59. — P. 1510–1514.
272. Seo J. K. Serum ferritin and Helicobacter pylori infection in children a sero-epidemiologia study in Korea / J. K. Seo, J. S. Ko, K. D. Cboi // Gastroenterology Hepatology. — 2010. — No. 17. — P. 754–757.
273. Serag H. Role of obesity in GERD-related disorders / H. Serag // Gut. — 2012. — Vol. 57, № 3. — P. 281–284.
274. Spectaophotometric simultaneous determination of rabeprazol sodium and itoprice hydrochloride in capsule dosage from spectrochim / S. S. Sabnis, N. D. Dhaval, V. V. Jadhav [et al.] // Acta. Mod. Biomol. Spectrosc. — 2013. — Vol. 69, No. 3. — P. 849–852.
275. Storr M. Therapy of gastro-esophageal reflux disease (GERD) / M. Storr // Med. Monatsschr. Pharm. — 2011. — Vol. 34, No. 12. — P. 446–454.
276. Suganti A. Simultaneous HPTLC determination of rabeprazole and itopride hydrochloride from their combined dosage form / A. Suganti, S. John, T. K. Ravi // Jud. J. Pharm. Sci. — 2008. — Vol. 70, No. 9. — P. 366–368.
277. Tack J. Gastroduodenal Disorders / J. Tack, N. J. Talley // Am. J. Gastroenterology. — 2010. — No. 105. — P. 757–763.
278. Tack J. Medical treatment optimizing the old and introducing the new 17 United european gastroenterology week syllabus of the postgraduate teaching programme / J. Tack. — London. — 2009. — P. 175–178.
279. Tack J. What are we feeling: motility and hypersensitivity in GERD / J. Tack // Clinical Gastroenterology. — 2007. — No. 41, Suppl. 2. — P. 163–167.
280. Temporal associations between coughing or wheezing and acid reflux in asthatics / B. Avidan, A. Sonnenberg, T. G. Schnell, S. J. Soutag // Gut. — 2011. — No. 49. — P. 767–772.
281. The antioxidant effects of melatonin in surgical brain injury in rats / S. Lee, V. Jadhov, R. Ayer [et al.] // Acta Neurochir. — 2008. — No. 102. — P. 367–371.
282. The chemistry of melatonins interaction with reactive species / M. Allegra, R. J. Reiter, D. X. Tan [et al.] // J. Peneal Res. — 2003. — No. 34. — P. 1–10.
283. The eradication of Helicobacter pylori positively influences, symptoms of reflux and endoscopic esophagitis / A. Soylu, C. Dolapsioqlu, H. Alis [et al.] // Gut. — 2007. — No. 56, Suppl. 3. — P. 218.
284. The Global Consensus Group Monreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus / N. Vakin, S. V. van Zanten, P. Kahrilas [et al.] // Am. J. Gastroenterology. — 2012. — Vol. 101. — P. 1900–1920.
285. The potential therapeutic effect of melatonin in Gastro-Esophageal Reflux Disease / T. S. Kandil, A. A. Mousa, A. A. El-Gendy, A. M. Abbas // BMC Gastroenterol. — 2010. — No. 10. — P. 7.
286. The proton pump inhibitor test foe gastro-esophageal reflux disease: Optimal cur-iff value and duration / A. De Leone, M. Tonini, P. Dominici [et al.] // Dig. Liver. Dis. — 2010. — Vol. 42, No. 11. — P. 785–790.
287. The role of acid suppression in patients with endoscopy-negative reflux disease: the effect of treatment with esomeprazole or omeprazole / D. Armstrong, N. J. Talley, K. Lauritsen [et al.] // Aliment. Pharmacology Therapy. — 2012. — Vol. 20. — P. 413–421.
288. Therapy with gastric acidity increases risk of acute gastroenterist and community-acquired pheumona / R. B. Canani, P. Cirillo, P. Roggero [et al.] // Pediatrics. — 2012. — Vol. 117. — P. 817–820.
289. Thomson A. B. R. ReQuest: pain, pH, pills and promises / A. B. R. Thomson // J. Clin. Gastroenterology. — 2007. — No. 41, Suppl. 2. — P. 81–86.
290. Thun M. J. Inflammation and causer: an epidemiological perspective / M. J. Thun, S. J. Henley, T. Gansler // Novartis Ford Symp. — 2012. — No. 256. — P. 6–21.
291. Toyonaga A. Epidemiological study on food intake and Helicobacter pylori infection / A. Toyonaga, H. Okamatsu, K. Sasaki [et al.] // Kurume Med. J. — 2000. — Vol. 47, No. 1. — P. 25–30.
292. Tytgat G. N. J. Gastroesophageal reflux disease: reflection ANO 2006 / G. N. J. Tytgat // J. Clin. Gastroenterology. — 2007. — No. 41, Suppl. 2. — P. 222–225.
293. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures / L. E. Targownik, L. M. Lix, H. J. Prior [et al.] // Can. Medical Association J. — 2008. — Vol. 179. — P. 319–326.
294. Use of proton pump inhibitors and the risk of community acquired a population-based case-control study / S. Gulmez, A. Holm, H. Frederiksen [et al.] // Arch. J. Med. — 2007. — Vol. 167, No. 9. — P. 950–955.
295. Whistler cousensus / R. H. Hunt, G. Tytgat, F. Malfertheiner [et al.] // J. Clin. Gastroenterology. — 2011. — No. 41, Suppl. 2. — P. 47–50.
296. Wireless 48-hr pH monitoring is not superior to 24-hr pH monitoring combined with upper, endoscopy for the detection of gastroesophageal reflux disease / P. J. F. de Junge, D. J. Bac, J. Leeuwenburgh [et al.] // Gut. — 2007. — No. 56, Suppl. 3. — P. 209.
297. Wireless pH monitoring: is 96 h better than 24? / A. Grigolon, C. Caparello, I. Bravi [et al.] // Gut. — 2007. — No. 56, Suppl. 4. — P. 211.
298. 2014 SSAT state-of-the-art conference: advances in diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease / K. A. Perry, T. H. Pham, S. J. Spechler [et al.] // Journal of Gastrointestinal Surgery. — 2014. — Vol. 19, No. 3. — P. 458–466.
299. Achem S. R. Gastroesophageal reflux disease and the elderly / S. R. Achem, K. R. DeVault // Gastroenterol. Clin. North. Am. — 2014. — Vol. 43, No. 1. — P. 147–160.
300. Anderson W. D. Common questions about the management of gastroesophageal reflux disease / W. D. Anderson, S. M. Strayer, S. R. Mull // Am. Fam. Physician. — 2015. — Vol. 91, No. 10. — P. 692–697.
301. Association between baseline impedance values and response proton pump inhibitors in patients with heartburn / N. De Bortoli, I. Martinucci, E. Savarino [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2015. — Vol. 13, No. (6). — P. 1082–1088.
302. Badillo R. Diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease / R. Badillo, D. Francis // World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther. — 2014. — Vol. 5, No. 3. — P. 105–112.
303. Classification of adults suffering from typical gastroesophageal reflux disease symptoms: contribution of latent class analysis in a European observational study / S. B. des Varannes, R. Cestari, L. Usova [et al.] // BMC Gastroenterology. — 2014. — No. 14. — P. 112.
304. Dietary guideline adherence for gastroesophageal reflux disease / A. Kubo, G. Block, C. P. Quesenberry Jr [et al.] // BMC Gastroenterology. — 2014. — No. 14. — P. 144.
305. Different risk factors between reflux symptoms and mucosal injury in gastroesophageal reflux disease / C. H. Li, T. C. Hsieh, T. H. Hsiao [et al.] // Kaohsiung J. Med. Sci. — 2015. — Vol. 31, No. 6. — P. 320–327.
306. Does a relationship still exist between gastroesophageal reflux and Helicobacter pylori in patients with reflux symptoms? / M. Grande, G. Lisi, F. De Sanctis [et al.] // World Journal of Surgical Oncology. — 2014. — No. 12. — P. 375.
307. Economic evaluations of gastroesophageal reflux disease medical management / A. J. Gawron, D. D. French, J. E. Pandolfino, C. W. Howden // PharmacoEconomics. — 2014. — Vol. 32, No. 8. — P. 745–758.
308. Fedorak R. N. Canadian Digestive Health Foundation Public Impact Series: gastroesophageal reflux disease in Canada: incidence, prevalence, and direct and indirect economic impact / R. N. Fedorak, S. Veldhuyzen van Zanten, R. Bridges // Can. J. Gastroenterol. — 2010. — Vol. 24, No. 7. — P. 431–434.
309. Guidelines on gastroesophageal reflux disease / S. K. Niaz, M. S. Quraishy, M. A. Taj [et al.] // J. Pak. Med. Assoc. — 2015. — Vol. 65, No. 5. — P. 532–541.
310. Hashimoto R. Iron-deficiency anemia caused by a proton pump inhibitor / R. Hashimoto, T. Matsuda, A. Chonan // Intern. Med. — 2014. — Vol. 53, No. 20. — P. 2297–2299.
311. Hungin A. P. Systematic review: frequency and reasons for consultation for gastro-oesophageal reflux disease and dyspepsia / A. P. Hungin, C. Hill, A. Raghunath // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2009. — Vol. 30, No. 4. — P. 331–342.
312. Lin D. Dual ambulatory pH monitoring in patients with gastroesophageal reflux rendered asymptomatic with proton pump snhibitor therapy / D. Lin, G. Triadafilopoulos // Dig. Dis. Sci. — 2015. — Vol. 60, No. 5. — P. 1343–1349.
313. More severe upper gastrointestinal symptoms associated with non-erosive reflux disease than with erosive gastroesophageal reflux disease during maintenance proton pump inhibitor therapy / M. Kusano, H. Hosaka, O. Kawamura [et al.] // Journal of Gastroenterology. — 2015. — Vol. 50, No. 3. — P. 298–304.
314. Multichannel intraluminal impedance-pH testing is clinically useful in the management of patients with gastroesophageal reflux symptoms / D. Jodorkovsky, J. C. Price, B. Kim [et al.] // Dig. Dis. Sci. — 2014. — Vol. 59, No. 8. — P. 1817–1822.
315. Multilayered epithelium at the gastroesophageal junction is a marker of gastroesophageal reflux disease: data from a prospective Central European multicenter study (histo GERD trial) / C. Langner, E.-M. Wolf, W. Plieschnegger [et al.] // Virchows Archiv. — 2014. — Vol. 464, No. 4. — P. 409–417.
316. Patients with Helicobacter pylori infection have less severe gastroesophageal reflux disease: a study using endoscopy, 24-hour gastric and esophageal pH metry / D. Chourasia, A. Misra, S. Tripathi [et al.] // Indian J. Gastroenterol. — 2011. — Vol. 30, No. 1. — P. 12–21.
317. Prevalence of uninvestigated dyspepsia and gastroesophageal reflux disease in Korea: A population-based study using the Rome III criteria / B. H. Min, K. Ch. Huh, H.-K. Jung [et al.] // Digestive Diseases and Sciences. — 2014. — Vol. 59, No. 11. — P. 2721–2729.
318. Rubenstein J. H. Epidemiology of gastroesophageal reflux disease / J. H. Rubenstein, J. W. Chen // Gastroenterol. Clin. North Am. — 2014. — Vol. 43, No. 1. — P. 1–14.
319. Singhal V. Gastroesophageal reflux disease: diagnosis and patient selection / V. Singhal, L. Khaitan // Indian Journal of Surgery. — 2014. — Vol. 76, No. 6. — P. 453–460.
320. Symptom profile in partial responders to a proton pump inhibitor compared with treatment-naïve patients with gastroesophageal reflux disease: a post hoc analysis of two study populations / N. Vakil, A. Niklasson, H. Denison, A. Rydén // BMC Gastroenterology. — 2014. — No. 14. — P. 177.
321. Variation of health-care resource utilization according to GERD-associated complications / L. B. Gerson, T. McLaughlin, S. Balu [et al.] // Dis. Esophagus. — 2012. — Vol. 25, No. 8. — P. 694–701.
322. Voutilainen M. Gastro-oesophageal reflux disease — a common and benign but costly disease / M. Voutilainen // Duodecim. — 2014. — Vol. 130, No. 8. — P. 801–807.
323. Wolf M. M. Jnvesing in the future of GERD / M. M. Wolf, R. C. Zowe // J. Clinical Gastroenterology. — 2011. — Vol. 41, Suppl. 2. — P. 204–208.