

На правах рукописи

Юренев Георгий Леонидович

**ВНЕПИЩЕВОДНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕ-
ФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ**

(клиника, диагностика, лечение, профилактика)

14.00.05 – «Внутренние болезни»

14.00.47 – «Гастроэнтерология»

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Москва – 2007

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении Высшего профессионального образования «Московский государственный медико-стоматологический университет» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию РФ

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор **Маев Игорь Вениаминович**

доктор медицинских наук **Бурков Сергей Геннадьевич**

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор **Арутюнов Григорий Павлович**

доктор медицинских наук, профессор **Щербаков Петр Леонидович**

доктор медицинских наук, профессор **Иванников Игорь Олегович**

Ведущая организация

ГОУ ВПО «Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова» Росздрава

Защита состоится « ____ » _____ 2007 года в « ____ » часов на заседании диссертационного совета Д 208.041.01 при ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет» Росздрава (127473, Москва, ул. Делегатская, 20/1).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО МГМСУ РОСЗДРАВА (127206, Москва, ул. Вучетича, д. 10а).

Автореферат разослан « _____ » _____ 2007 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Балуда М.В.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БА – бронхиальная астма

ГПОД – грыжа пищеводного отверстия диафрагмы

ГЭР – гастроэзофагеальный рефлюкс

ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

ЖЕЛ – жизненная емкость легких

ИПП – ингибиторы протонной помпы

Л-А классификация – Лос-анджелесская классификация рефлюкс-эзофагита (1994)

МОС 75 (МОС 50, МОС 25) – максимальная объёмная скорость выдоха на уровне 75% (50%, 25%) форсированной жизненной емкости лёгких

НК – недостаточность кардии

НКБГ – некоронарогенные боли в грудной клетке

НЭРБ – неэрозивная рефлюксная болезнь

ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду

ПИНС – показатель интенсивности симптомов

РЭ – рефлюкс-эзофагит

СОПР – слизистая оболочка полости рта

ФВД – функция внешнего дыхания

ФЖЕЛ – форсированная жизненная ёмкость лёгких

ХФ – хронический фарингит

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Проблема гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) в последние годы привлекает к себе повышенное внимание ученых и практических врачей многих стран мира. Её по праву считают заболеванием XXI века, так как в последние десятилетия прослеживается отчетливая тенденция к уменьшению заболеваемости язвенной болезнью и увеличению заболеваемости ГЭРБ. Статистические данные свидетельствуют, что симптомы этого заболевания и, прежде всего, изжога, при тщательном опросе выявляются почти у 50% взрослого населения развитых стран, а изменения слизистой оболочки пищевода диагностируют более чем у 10% лиц, подвергшихся эндоскопическому обследованию [Ивашкин В.Т., 2003; Маев И.В. и соавт., 2004; Locke G.R. и соавт., 2003].

Актуальность изучения данной проблемы определяется высокой распространенностью ГЭРБ, а также её медико-социальной значимостью. Последняя обусловлена наличием, как типичных симптомов, значительно ухудшающих качество жизни пациентов, так и нетипичных клинических проявлений, затрудняющих диагностику и требующих совместной работы врачей разных специальностей. Этим и объясняется пристальное внимание исследователей к изучению происходящих патофизиологических изменений, анализу особенностей клинического течения, совершенствованию методов диагностики и лечения ГЭРБ.

В последние годы возросло число клинических исследований, подтверждающих взаимосвязь между ГЭРБ и патологией других органов и систем [Ивашкин В.Т., 2003; Калинин А.В., 2003; Маев И.В. и соавт., 2004; Рощина Т.В., 2002; Саблин О.А., 2004; Шептулин А.А., Киприанис В.А., 2005; Ahmed N.F. и соавт., 2005; Carlsson и соавт., 1998; Cremonini F. и соавт., 2005; Dent и соавт., 1999; Tytgat G.N., 2005]. Была выделена большая группа, так называемых, атипичных (внепищеводных) проявлений заболевания, среди которых выделяют бронхолегочные, оториноларингологические, стоматологические и кардиальные.

Говоря о бронхолегочных проявлениях (хронический кашель, аспирационная пневмония, бронхоэктатическая болезнь, фиброзирующий альвеолит и другие), в первую очередь следует указать бронхиальную астму (БА), поскольку с каждым годом накапливаются новые данные, свидетельствующие о наличии патогенетически обоснованной взаимосвязи между ГЭРБ и БА. Исследо-

вание факторов, ведущих к взаимному утяжелению заболеваний, доказывает их неоднозначность, а полученные различными авторами результаты влияния терапии ГЭРБ на течение БА, требуют дальнейшего изучения.

Пациенты, страдающие обусловленным ГЭРБ поражением ЛОР-органов (хронические ринит, фарингит, ларингит, отит, ощущение кома в горле, полипы голосовых складок и другие) составляют до 25% от общего числа внепищеводных проявлений ГЭРБ. Нередко больные годами лечатся у оториноларингологов, не достигая стойкой ремиссии заболевания, поскольку, проводимая терапия является симптоматической.

Ещё одним аспектом изучаемой проблемы являются ГЭРБ-ассоциированные стоматологические проявления болезни, у данной категории больных отмечается частое поражение твердых тканей зубов, слизистой оболочки полости рта, языка. Правильная и своевременная оценка состояния полости рта, выбор современных средств рационального лечения и особенности проведения лечебных мероприятий при данной патологии являются актуальными для практической медицины.

Важное место среди внепищеводной симптоматики ГЭРБ занимают ее кардиальные проявления. В последние годы появились сообщения о тесной взаимосвязи с ГЭРБ болей в грудной клетке, напоминающих стенокардитические (noncardiac chest pain – некоронарогенные боли в грудной клетке – НКБГ). Установлено, что среди больных с ангинозными приступами, направляемых на коронарографию, интактные коронарные артерии обнаруживаются в 30% случаев. Причём, почти у половины таких пациентов выявляется симптоматика, свойственная ИБС.

Учитывая недостаточную изученность проблемы в целом, противоречивость имеющихся сведений, является актуальным проведение полномасштабного клинического и лабораторно-инструментального исследования, посвященного изучению внепищеводных проявлений ГЭРБ.

Целью работы явилось изучение клинического течения, совершенствование алгоритма диагностики и разработка эффективных методов лечения и профилактики внепищеводных проявлений ГЭРБ.

Задачи исследования

В соответствии с целью исследования были поставлены задачи:

1. Выявить частоту внепищеводных проявлений ГЭРБ в терапевтической практике.
2. Оценить особенности клинического течения БА при ее сочетании с ГЭРБ.
3. Определить значение УЗИ пищевода в диагностике ГЭРБ у больных БА.
4. Оценить влияние терапии ГЭРБ на качество жизни больных БА, динамику объективных показателей течения бронхиальной астмы.
5. Установить взаимосвязь хронической патологии верхнего отдела респираторного тракта и ГЭРБ, разработать принципы терапии хронического фарингита как внепищеводного проявления ГЭРБ.
6. Установить характер изменений мягких тканей полости рта, активности вкусовых рецепторов языка и порогов вкусовой чувствительности у больных ГЭРБ и разработать принципы их терапии.
7. Установить особенности течения и оценить эффективность терапии ингибиторами протонной помпы больных с некоронарогенными болями в грудной клетке, как внепищеводным проявлением ГЭРБ.

Научная новизна

Впервые в амбулаторно-поликлинической практике проведено целенаправленное изучение особенностей течения ГЭРБ у больных, страдающих БА, и доказано, что у данной категории пациентов чаще встречается неэрозивная рефлюксная болезнь (НЭРБ), а в клинической картине преобладают ночные симптомы астмы. Впервые продемонстрированы и научно обоснованы возможности ультразвуковой диагностики гастроэзофагеальных рефлюксов (ГЭР) и грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) у больных БА. Впервые при лечении больных с сочетанием ГЭРБ и БА в общеполиклинической практике в открытом наблюдении получено подтверждение эффективности комбинированной терапии (назначение ингибиторов протонной помпы (ИПП) в сочетании с базисными антиастматическими препаратами) не только в отношении клинических проявлений, но и функциональных показателей дыхания (ОФВ₁, ЖЕЛ). Впервые показана взаимосвязь и разработан оптимальный алгоритм обследования и лечения больных, страдающих хроническим фарингитом (ХФ) как внепищеводным проявлением ГЭРБ. Впервые проведено обследование слизистой оболочки полости рта, красной каймы губ, вкусовой чувствительности у пациентов, страдающих ГЭРБ различной степени тяжести, и показана эффективность использования (ИПП) в комплексном лечении больных со стоматологиче-

скими внепищеводными проявлениями ГЭРБ. Впервые доказано, что применение ИПП у больных с НКБГ приводит к редукции клинической симптоматики, а также определена эффективность и длительность терапии различными ИПП у данной категории пациентов.

Практическая значимость работы

Установлена необходимость проведения у больных БА целенаправленного обследования пищевода с целью выявления ГЭРБ в случаях тяжёлого течения заболевания, резистентного к обычным схемам терапии, а также превалирования ночных симптомов астмы. Доказана диагностическая ценность неинвазивных методов исследования пищевода и желудка (в частности УЗИ) у больных БА и разработаны объективные критерии диагностики ГЭР и ГЭРБ. Проведенное комплексное исследование показало, что назначение рациональной антисекреторной терапии у пациентов с сочетанным течением ГЭРБ и БА позволяет повысить эффективность проводимой антиастматической терапии, приводит к улучшению объективных показателей течения астмы.

Продемонстрирована необходимость изучения состояния верхних отделов пищеварительного тракта у больных, страдающих ХФ, и преимущества использования антисекреторных препаратов для пациентов с ЛОР-патологией, являющейся внепищеводным проявлением ГЭРБ. Определена длительность приема ИПП у данной категории больных. Выявлены характерные изменения слизистой оболочки полости рта (СОПР), языка и уровня вкусовой чувствительности у больных ГЭРБ, при этом доказано, что назначение антисекреторной терапии одновременно с проведением местного лечения эффективно купирует такого рода проявления болезни.

Разработаны оптимальные диагностические и терапевтические подходы к ведению пациентов с НКБГ, как внепищеводным проявлением ГЭРБ. Установлено, что применение ИПП рабепразола способно быстро купировать боли и изжогу уже в первые дни терапии.

Личный вклад автора

Научные результаты, обобщённые в диссертационной работе Юренева Г.Л. получены им самостоятельно на клинических базах кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГОУ ВПО МГМСУ Росздрава и частично на базе ФГУ «Поликлиника № 3» УД Президента РФ. Диссертантом выполнено лично:

- определение цели, разработка задач работы и плана их выполнения;
- составление протоколов клинического и инструментального обследования пациентов;
- набор клинического материала – клиническое обследование 592 пациентов, включая больных бронхиальной астмой и лиц с некоронарогенными болями в грудной клетке с целью выявления у них гастроэзофагеальной рефлюксной болезни; а также больных ГЭРБ с изучением у них состояния верхних дыхательных путей, мягких тканей полости рта и языка;
- исследование функции внешнего дыхания (ФВД) у 162 пациентов, страдающих бронхиальной астмой;
- разработка дизайна двойного слепого рандомизированного перекрёстного исследования 80 пациентов с некоронарогенными болями в грудной клетке;
- статистическая обработка материала исследования.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Существует тесная взаимосвязь между ГЭРБ и возможностью развития хронической патологии бронхолегочной системы (бронхиальной астмы), верхних дыхательных путей (хронического фарингита), полости рта (поражения слизистой оболочки, языка) и некоронарогенных болей в грудной клетке. Поэтому во всех трудных случаях ведения больных, страдающих патологией вышеназванных органов и систем, необходимо проведение комплексного обследования верхних отделов пищеварительного тракта.
2. Бронхиальная астма, ассоциированная с ГЭРБ, характеризуется более частыми ночными симптомами и более выраженным снижением ЖЕЛ, чем не связанный с рефлюксной болезнью вариант астмы. Существует положительная корреляционная связь между тяжестью течения бронхиальной астмы и выраженностью клинических признаков ГЭРБ.
3. Течение внепищеводных проявлений ГЭРБ в полости рта характеризуется эксфолиативным хейлитом красной каймы губ, отёком и изменением окраски слизистой оболочки полости рта, наличием десквамаций на языке и изменением уровня вкусовой чувствительности языка.
4. Раннее назначение ИПП больным с ГЭРБ и НКБГ имеет диагностическое и лечебное значение.
5. Включение антисекреторной терапии, в первую очередь ИПП, в комплексную терапию больных с внепищеводными проявлениями ГЭРБ имеет высо-

кую клиническую эффективность и способствует улучшению объективных показателей течения заболевания.

Внедрение в практику

Основные положения работы внедрены в клиническую практику на кафедрах пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, оториноларингологии, госпитальной терапевтической стоматологии МГМСУ, используются в лекциях, семинарах и практических занятиях со студентами, интернами, клиническими ординаторами, слушателями сертификационных курсов ФПДО МГМСУ.

Апробация диссертации

Апробация диссертации проведена на совместном заседании кафедр пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, клинической функциональной диагностики ФПДО, госпитальной терапии № 1 МГМСУ, а также НИЧ РГМУ 16 мая 2007 года. Основные положения и материалы диссертации докладывались на XII Российской гастроэнтерологической неделе (Москва, 2006), 6-ом съезде Научного общества гастроэнтерологов России (Москва, 2006), V Конференции гастроэнтерологов Южного Федерального округа (Ростов-на-Дону, 2006), I Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2006), Научной конференции «Актуальные проблемы пульмонологии» (Москва, МГМСУ, 2006), Научной конференции «Актуальные вопросы амбулаторно-поликлинической практики» посвященной 25-летию ФГУ «Поликлиника № 3» Управления делами Президента РФ (Москва, 2006).

Публикации

Материалы диссертации отражены в 40 научных работах, из них 14 – в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, глав с описанием материала и методов исследования, полученных результатов и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа изложена на 245 листах машинописного текста, иллюстрирована 55 таблицами, 63 рисунками. Список литературы содержит 314 источников, из них 95 отечественных и 219 иностранных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В исследование включены 592 пациента, в том числе 162 больных, страдавших бронхиальной астмой и 80 – некоронарогенными болями в грудной клетке для выявления у них возможной роли ГЭР в патогенезе, соответственно, поражения бронхолегочной системы и развития болевого синдрома. Был изучен клинический статус 350 больных с ранее установленной ГЭРБ с целью выявления у них патологии верхних дыхательных путей (262 пациента) и изменений со стороны слизистой оболочки полости рта и языка (88 человек).

Из 162 обследованных больных БА мужчин было 59 (36,4%), женщин – 103 (63,6%). Возраст пациентов лежал в диапазоне от 32 до 80 лет (в среднем – $68,1 \pm 10,2$ лет). Диагноз БА устанавливался по критериям GINA на основании характерных жалоб, анамнеза, наличия обратимой бронхиальной обструкции по данным ФВД (увеличение объема форсированного выдоха в первую секунду на 15% и более после приема бронходилататора – 200 мкг сальбутамола).

При опросе и изучении анамнеза среди больных БА нами была выделена группа пациентов, имеющих симптомы ГЭР (прежде всего, изжогу, отрыжку кислым) и/или документальное подтверждение наличия ГЭРБ в анамнезе. В эту группу (БА + ГЭРБ – I группа) вошли 86 (53,1%) пациентов со средним возрастом $69,4 \pm 8,9$ лет, из них мужчин было 30 (34,9%) и женщин 56 (65,1%). Преобладали лица со среднетяжелым течением бронхиальной астмы, их доля составила 72,1%. Продолжительность заболевания колебалась от 1 до 46 лет, в среднем $17,4 \pm 10,8$ лет.

В группу сравнения (II группа) были включены оставшиеся 76 (46,9%) больных, страдавших БА без признаков ГЭРБ (БА без ГЭРБ). Их средний возраст был равен $65,6 \pm 11,8$ лет, из них мужчин было 29 (38,2%), женщин – 47 (61,8%). Пациенты со среднетяжелым течением астмы в этой группе составили 67,1%, а средняя продолжительность заболевания – $14,8 \pm 9,3$ лет.

Оценка выраженности клинических симптомов ГЭРБ оценивалась по 5-бальной шкале Лайкерта, где 0 – отсутствие симптома, 4 – максимальное проявление. Комплексное инструментальное обследование включало: определение ФВД, проведение контрастного УЗИ пищевода и желудка, ЭГДС, краткосрочную рН-метрию пищевода и желудка.

Функция внешнего дыхания изучена у 162 больных. При этом рассчитывались и анализировались следующие показатели: жизненная емкость легких (ЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁), максимальные объёмные скорости выдоха на уровнях 75%, 50% и 25% ФЖЕЛ, т.е. форсированной жизненной ёмкости лёгких (соответственно, МОС75, МОС50 и МОС25), характеризующие бронхиальную проходимость по крупным, средним, мелким бронхам. ЭГДС проведена 110 больным, рентгенологическое исследование пищевода и желудка по общепринятой методике – 57, а ультразвуковое контрастное исследование пищевода и желудка – у 105 пациентов. Эхография пищевода выполнялась в поперечной, сагиттальной и косой плоскостях в эпигастрии через область, соответствующую проекции пищеводного отверстия диафрагмы, по методике разработанной С.Г. Бурковым (1997) и Л.А. Атабековой (2002). 27 пациентам с сочетанием ГЭРБ и БА проведена краткосрочная рН-метрия.

58 пациентам с сочетанием БА и ГЭРБ на фоне базисной антиастматической, проводилась антисекреторная терапия (группа «А»). Группы сравнения составили 25 больных, страдавших БА и ГЭРБ (группа «В») и 26 пациентов с БА без признаков ГЭРБ (группа «С»), которым продолжали лишь плановую противоастматическую терапию. В группу «А» вошли 16 (27,5%) человек с эндоскопически подтвержденным рефлюкс-эзофагитом (РЭ), и 42 (72,5%) – НЭРБ. В соответствии с тяжестью течения ГЭРБ (степенью выраженности изжоги, поражения пищевода по Лос-анджелесской (Л-А) классификации) назначалась антисекреторная терапия омепразолом в дозе 40 мг (16 человек) или 20 мг (42 человека) в сутки и антациды (маалокс) в режиме «по требованию». Эффективность терапии оценивалась по изменению клинического течения ГЭРБ, купированию изжоги в ходе лечения, динамике заживления эрозивно-язвенных дефектов по данным ЭГДС в случаях РЭ, выраженности признаков ГЭР по данным УЗИ.

Влияние антисекреторной терапии на течение БА оценивалось по динамике дневных и ночных симптомов астмы, потреблению бронхорасширяющих препаратов в течение суток, динамике значений ОФВ₁ и ЖЕЛ.

Изучение оториноларингологического статуса было проведено у 262 больных (145 мужчин и 117 женщин), страдавших ГЭРБ, и лечившихся стационарно. Средний возраст пациентов составил $28,1 \pm 5,2$ лет (от 18 до 52 лет). ГЭРБ была диагностирована в 71 случае, а НЭРБ – в 191. При этом длитель-

ность заболевания колебалась от 1 до 12 лет ($8,1 \pm 2,8$ года). Оториноларингологическое обследование, включавшее тщательный анализ жалоб и данных анамнеза, клиническое обследование, позволило выявить патологию ЛОР-органов у 176 пациентов (67,1%), в том числе, в 88 случаях (33,6%) – хронический фарингит (ХФ). Именно эти пациенты были включены в последующий анализ. Проведенное эндоскопическое обследование показало, что среди пациентов, у которых была обнаружена НЭРБ, подтвержденная 24-часовой рН-метрией, страдали ХФ 44 (23%) человека, а среди больных с эрозивной формой ГЭРБ – также 44 (62%) субъекта, что свидетельствует об увеличении числа больных с заболеванием глотки по мере нарастания тяжести поражения пищевода.

Таким образом, пациенты с ХФ ($n=88$), включённые нами в дальнейшее исследование, оказались поровну представлены больными ГЭРБ (I группа) и НЭРБ (II группа). Среди лиц, страдавших ХФ и ГЭРБ, в 32 случаях была выявлена стадия поражения «А», и у 12 человек – стадия «В» (по Л-А классификации). Обе группы пациентов получали медикаментозную терапию рабепразолом в дозе 20 мг один раз в день. Длительность лечения составляла 4 недели, и его результаты оценивались клинически, эндоскопически (ЭГДС, фарингоскопия) и по результатам 24-часовой рН-метрии. При этом, если эффект терапии был недостаточным, то она продлевалась ещё на 12 недель. В итоге были дополнительно выделены ещё 2 группы наблюдения из пациентов с недостаточным эффектом терапии за первые 4 недели: III группа, включавшая 14 больных ГЭРБ, и IV группа, состоявшая из 12 пациентов с НЭРБ.

Стоматологическое обследование проведено 88 больным ГЭРБ в возрасте от 18 до 75 лет (средний возраст $37,0 \pm 1,31$ лет), из них 50 (58,8%) мужчин и 38 (43,2%) женщин. Полное стоматологическое обследование (во всех случаях натощак) проводилось в первые трое суток от момента госпитализации в отделение гастроэнтерологии и после четырехнедельного курса терапии ГЭРБ. Пациенты были разделены на 4 группы по степени тяжести ГЭРБ: в первую вошли 24 (27,3%), страдавших НЭРБ, а следующие были сформированы в соответствии с Л-А классификацией: II группа состояла из 23 (26,1%) больных, у которых был выявлен эзофагит стадии «А»; третью - 21 (23,9%) пациент со стадией «В»; в IV группу с наиболее тяжелыми поражениями слизистой оболочки пищевода вошли 20 (22,7%) пациентов, у которых в процессе ЭГДС диагностирована стадия «С».

Материалом раздела, посвященного НКБГ, явились результаты клинко-лабораторно-инструментального обследования и лечения 80 пациентов (58 мужчин и 22 женщины; в возрасте от 26 до 74 лет; средний возраст $49,4 \pm 2,91$), имевших в течение последних трех месяцев не менее 3 эпизодов в неделю необъяснимых болей в грудной клетке («стенокардитического» характера или с локализацией за грудиной). Данная когорта пациентов была отобрана среди больных, находившихся на лечении в кардиологическом отделении стационара с подозрением на впервые возникшую или прогрессирующую стенокардию, где проводилось тщательное обследование (велоэргометрия, холтеровское мониторирование ЭКГ, по показаниям – коронарография и радиоизотопное исследование перфузии миокарда с Технецием $99m$ тетрафосамином), позволившее отвергнуть диагноз ИБС.

Все отобранные пациенты были подвергнуты предварительной диагностической оценке с применением ЭГДС и 24-часовой рН-метрии пищевода. Субъекты с язвенной болезнью желудка и/или двенадцатиперстной кишки, также как и с другими заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта были исключены из исследования. Наличие эрозивного эзофагита, обнаруженного при ЭГДС и/или отклонений, выявленных при 24-часовой рН-метрии пищевода, подтверждали диагноз ГЭРБ и такие больные были отнесены к рефлюкс-положительным. Если оба метода исследования (ЭГДС и 24-часовая рН-метрия) не выявляли патологии пищевода, то такие пациенты классифицировались как рефлюкс-отрицательные. Рандомизация испытуемых выполнялась с использованием метода запечатанных пронумерованных конвертов после предварительной стратификации пациентов по полу.

I этап исследования, длившийся 5 недель, представлял собой диагностический тест с ИПП, построенный в виде двойного слепого перекрестного исследования для оценки диагностической эффективности использования различных препаратов. Первоначально больные были рандомизированы на 2 группы, получавшие рабепразол (20 мг утром) или омепразол (40 мг утром) в течение 7 дней. Впоследствии, после 7-дневного периода «отмывки», пациентов в отношении проводимого лечения меняли местами (получавшим ранее омепразол назначался рабепразол и наоборот), этот период также продолжался 7 дней. Обследуемые вели дневник, в котором ежедневно оценивали тяжесть и частоту возникновения болей в грудной клетке. Исходная оценка выраженности симптомов проводилась всеми испытуемыми в течение 1-й недели путём ежедневного заполнения

дневника регистрации клинических проявлений. В течение 2-й недели, (первый этап лечения), пациенты продолжали заносить свои симптомы в дневник. На 3-й неделе (период «отмывки») больные также не прекращали ведение дневника, которое было продолжено и на 4-й неделе (повторная базовая оценка выраженности симптомов перед вторым, перекрёстным, этапом лечения, проводившемся на пятой неделе). На 5-й неделе обследуемые продолжали ведение дневника. Пациенты осматривались в конце каждой недели. Тест с любым из назначавшихся препаратов признавался диагностически значимым, если индекс болей в грудной клетке снижался не менее чем на 50% от исходного уровня.

Для участия во II части исследования (курсовое лечение ИПП) были отобраны 49 больных, у которых на I этапе подтверждено наличие ГЭРБ. Омепразол (40 мг 2 раза в день) или рабепразол (20 мг 2 раза в сутки) назначались в течение 12 недель. Больные продолжали приём того препарата, который получали на 5-й неделе первого этапа. Испытуемые по-прежнему вели дневник, в котором ежедневно описывали тяжесть и частоту возникновения болей в грудной клетке. Клиническую оценку симптомов проводили через 1, 6 и 12 недель терапии. Для определения степени выраженности каждого симптома использовалась шкала Лайкерта.

Показатель интенсивности симптомов (ПИНС) для каждого признака в отдельности рассчитывался в виде произведения выраженности симптома (в баллах по вышеуказанной шкале) на частоту повторений данного симптома в течение суток. Исходные данные для расчёта ПИНС были получены из дневников самонаблюдения в конце 1, 2 и 4 недель проведения пробного эмпирического лечения ИПП (диагностический тест), а также в конце 1, 6 и 12 недель курсовой терапии этими препаратами. Тест с ИПП признавался положительным, если значение ПИНС боли в груди уменьшалось не менее чем на 50% от исходного уровня после завершения лечения. Болевой синдром считался купированным, когда показатель его интенсивности после лечения равнялся нулю.

Все материалы обрабатывались методами вариационной статистики с помощью стандартного пакета программ “Statistica”. В случае отклонения от нормального распределения применяли непараметрические критерии Вилкоксона (для связанных выборок) и Манна-Уитни (для несвязанных выборок). При соответствии параметров нормальному распределению использовали t-критерий Стьюдента для связанных выборок и парный критерий Стьюдента для несвязанных выборок. Достоверными считали различия при $p < 0,05$. Для оценки свя-

зи признаков применяли корреляционный анализ с расчетом коэффициента корреляции Спирмена. А для выявления зависимости категориальных по своей природе переменных использовали точный критерий Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

1. Результаты клинико-инструментального обследования и лечения больных бронхиальной астмой

Анализ результатов обследования 162 наблюдавшихся больных БА, позволил выделить две группы пациентов: с наличием ГЭРБ (I группа – 86 человек) и без таковой (II группа – 76 больных).

Среди больных I группы преобладали пациенты со среднетяжелым течением бронхиальной астмы – 62 (72,1%), меньшее число страдало легкой и тяжелой формами, соответственно 9 (10,5%) и 15 (17,4%) больных. Среди включенных во II группу также преобладали пациенты со среднетяжелым течением БА – 49 человек (64,5%), а легкая и тяжелая формы наблюдались у 13 (17,1%) и 14 (18,4%) человек (рис. 1).

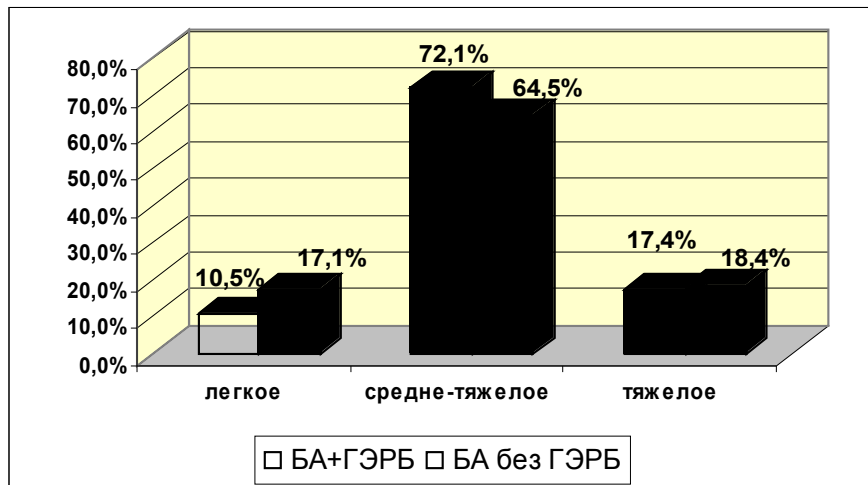


Рис. 1. Распределение больных I и II групп по тяжести БА

Средний $ОФВ_1$ у пациентов I группы составил $68,5 \pm 16,9\%$ от должных величин. Во II группе – $70,7 \pm 18,8\%$, (различие статистически незначимо, $p=0,42$). Однако были выявлены достоверные различия в значениях $МОС_{25}$ – $43,0 \pm 17,7\%$ у обследованных I группы против $56,6 \pm 24,6\%$ во II-й, что свидетельствует о более выраженной дистальной обструкции у лиц с сочетанием БА и ГЭРБ ($p=0,024$). Кроме того, отмечены статистически значимые различия

средних показателей ЖЕЛ у пациентов двух групп: в I-й ЖЕЛ составил $79,5 \pm 17,1\%$, во II-й – $87,1 \pm 17,8\%$ ($p=0,006$) (табл. 1).

Таблица 1. Результаты спирографии у пациентов I и II групп

Показатели (в % от должных)	БА + ГЭРБ n=86	БА без ГЭРБ n=76
ОФВ ₁	$68,5 \pm 16,9$	$70,7 \pm 18,8$
ЖЕЛ	$79,5 \pm 17,1^*$	$87,1 \pm 17,8$
МОС 75	$51,9 \pm 24,9$	$55,8 \pm 25,9$
МОС 50	$41,2 \pm 19,2$	$46,4 \pm 22,4$
МОС 25	$43,0 \pm 17,7^*$	$56,6 \pm 24,6$

* $p=0,006$; ** $p=0,024$

При анализе такого показателя течения БА, как наличие ночных симптомов (приступов затрудненного дыхания, кашля), выявлено его преобладание в I группе – у 41 (47,7%) пациентов. Во II – число лиц с ночными симптомами астмы составило лишь 23 (30,7%) человека, причем различия оказались статистически значимыми ($\chi^2=4,42$, $p=0,036$). Таким образом, это согласуется с данными других авторов, которые склонны рассматривать ГЭР как вероятный триггер ночных симптомов БА.

Особое внимание было акцентировано на выявлении рефлюкс-ассоциированных симптомов астмы среди пациентов I группы. Временную связь между приступами затрудненного дыхания, кашлем, заложенностью в груди и клиническими признаками ГЭРБ (изжогой, регургитацией), а также ухудшение течения БА одновременно с обострением ГЭРБ отмечали 27 (31,4%) пациентов.

Основными симптомами в клинике ГЭРБ у наблюдавшихся больных были изжога (95,3%), отрыжка кислым (61,6%), регургитация (15,1%). Причем лишь у 9 пациентов (10,5%) отмечалась тяжелая изжога (3-4 степень по шкале Лайкерта), у большинства же имели место умеренно выраженная и легкая изжога, соответственно у 38 (41,9%) и 35 (40,7%) больных.

Проведенный анализ распределения пациентов по выраженности изжоги при различных степенях тяжести течения БА (рис. 2), показал, что с нарастанием тяжести течения БА уменьшается доля пациентов, испытывающих легкую изжогу (с 70% при легкой астме до 38,5% при тяжелой), и возрастает доля лиц с умеренной и тяжелой изжогой (от 0 до 15,4%). Следует отметить и отсутствие сильной изжоги среди пациентов с легким течением БА.



Рис. 2. Выраженность изжоги при разных формах течения БА

При дальнейшем анализе была получена статистически достоверная положительная корреляционная связь между выраженностью изжоги (как основного симптома ГЭРБ) и тяжестью течения астмы ($r=+0,565$; $p<0,05$).

Всем больным I группы проводилось комплексное инструментальное обследование пищеварительного тракта: ЭГДС – 58 (67,4%) пациентам, рентгенологическое обследование – 30 (34,9%), контрастное УЗИ пищевода и желудка – 80 (93,0%), краткосрочная рН-метрия – 27 (31,4%). По результатам объединенной оценки данных рентгенологического и эндоскопического обследования ГПОД выявлена у 33 человек (38,4%), недостаточность кардии (НК) – у 17 (19,8%), сочетание вышеназванных патологий – у 15 (17,4%), а РЭ – у 16 (18,6%) больных. Следует отметить, что из 16 обследованных с эрозивно-язвенными поражениями пищевода, у 13 имели место ГПОД и/или НК. Патологии не было выявлено лишь у 5 человек, что составило 5,8% (рис. 3). Таким образом, было показано, что в 90,7% случаев у пациентов с сочетанием БА и ГЭРБ встречаются факторы, предрасполагающие к развитию гастроэзофагеального рефлюкса (ГПОД, НК).

Как сказано выше, в I группе пациентов (рис. 3) рефлюкс-эзофагит был диагностирован лишь у 16 человек, что соответствовало 27,6%. Остальные же 42 больных (72,4%) составили группу пациентов с НЭРБ.

Согласно Л-А классификации, в I группе преобладали лица с эзофагитом легкой степени тяжести («А») – 10 пациентов (62,5%), стадии эзофагита «В» и «С» диагностированы соответственно у 4 и 2 человек (25,0% и 12,5%). Интерес-

но, что среди больных с РЭ лишь у 3 наблюдались симптомы тяжелого течения заболевания (3-4 степень по шкале Лайкерта), что составило 18,8%. Большинство (56,3%) пациентов беспокоила умеренная изжога, меньше была доля лиц с легкой изжогой (25,0%).

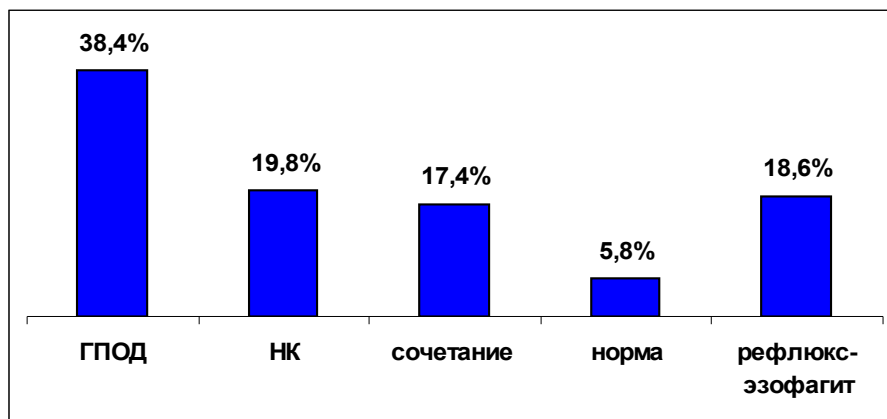


Рис. 3. Результаты рентгенологического и эндоскопического обследования пациентов I группы

В отличие от анализа, проведенного среди пациентов I группы в целом, обследование лиц с эрозивной формой ГЭРБ не выявило взаимосвязи между тяжестью БА и выраженностью РЭ ($r=+0,285$, $p=0,28$).

По результатам ультразвукового исследования выполненного 80 пациентам, патологический ГЭР был диагностирован у 40 (50,0%) больных, сочетание ГПОД и гастроэзофагеального рефлюкса еще у 31 (38,8%), а у 4 (5,0%) – только ГПОД. У 5 (6,3%) обследованных с клиническими признаками ГЭРБ по эхографическим данным патологии выявлено не было (рис. 4).

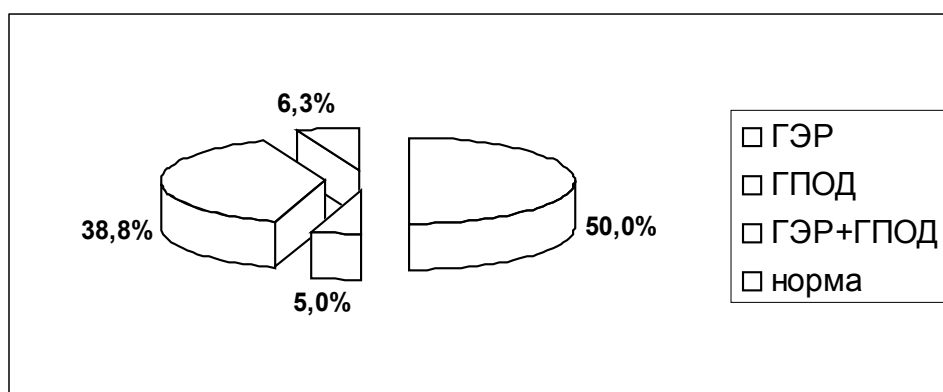


Рис. 4. Результаты УЗИ пищевода и желудка у пациентов I группы

Согласно УЗ-критериям, патологический ГЭР диагностировался по увеличению диаметра пищевода в среднем на 0,35 см на 3-ей минуте исследова-

ния, на 0,42 см на 5-ой минуте, и по длительности расширения диаметра пищевода – в течение 10 минут после приема жидкости и более (табл. 2). Причем в ряде случаев, даже после 15-й минуты исследования диаметр пищевода не возвращался к исходному уровню.

Таблица 2. Средние значения диаметра пищевода (см) в ходе контрастного УЗИ

Время исследования	Исходно	3-я мин.	5-я мин.	10-я мин.	15-я мин.
Диаметр пищевода	1,32±0,34	1,65±0,4	1,71±0,47	1,52±0,46	1,43±0,4

Опрос пациентов показал, что ни в одном случае исследование не вызвало неприятных ощущений и в отличие от прочих вариантов обследования все 80 (100%) больных согласились на повторное УЗИ.

Таким образом, будучи неинвазивной, легко переносимой и доступной в общетерапевтической практике методикой, контрастное УЗИ пищевода и желудка в 88,8% случаев позволяет выявить патологический гастроэзофагеальный рефлюкс и ГПОД у пациентов с клиническими признаками ГЭРБ.

Сопоставляя данные УЗИ с результатами других методов диагностики, отметим, что в 5 случаях нормальных показателей эхографического исследования, изменения были выявлены при ЭГДС (недостаточность кардии у 2 пациентов) и при рентгенографии пищевода и желудка (ГПОД у 3 больных). И наоборот, из 4 пациентов с нормальными показателями ЭГДС при дополнительном ультразвуковом обследовании у 3 обследованных выявлен ГЭР, а сочетание ГПОД и ГЭР – ещё у 1 человека.

Проведение 24-часовой рН-метрии было ограничено преобладанием среди наблюдавшихся нами больных лиц с тяжелым и среднетяжелым течением БА, составивших 89,5%, и, как следствие, наличием выраженной бронхообструкции. Другие ограничения были связаны с пожилым возрастом пациентов, наличием почти у трети из них сопутствующих заболеваний ЛОР-органов (вазомоторный ринит и полипозный риносинусит), а также сложностью выполнения этой методики в амбулаторных условиях. Поэтому лишь 27 пациентам, предъявлявшим жалобы на мучительную изжогу, была выполнена кратковременная рН-метрия пищевода и желудка. У 20 (74,1%) обследованных подтверждено наличие ГЭР: преимущественно слабого кислого (рН от 5,9 до 4) – у 15 (75%), у 5 (25%) – кислого ГЭР (рН < 4). Таким образом, средние значения рН в пищеводе в области электрода, расположенного на 5 см выше нижнего пищеводного сфинктера составили 5,18±0,96, на 4 см выше этой точки – 6,08±0,48.

Помимо этого, средние значения кислотности желудка продемонстрировали декомпенсацию ощелачивания в его антральном отделе ($pH=2,19\pm 1,35$).

Дополнительное обследование желудочно-кишечного тракта было проведено также пациентам II группы: ЭГДС выполнена у 52 (68,4%) обследованных, рентгенологическое исследование – у 27 (35,5%), контрастное УЗИ пищевода и желудка – у 25 (32,9%).

По результатам проведенного обследования (эндоскопического и рентгенологического), в 61,8% случаев изменений в пищеводе выявлено не было. ГПОД, НК, а также сочетание этих патологий диагностированы, соответственно, у 23,7%, 13,2% и 3,9% пациентов (рис. 5).

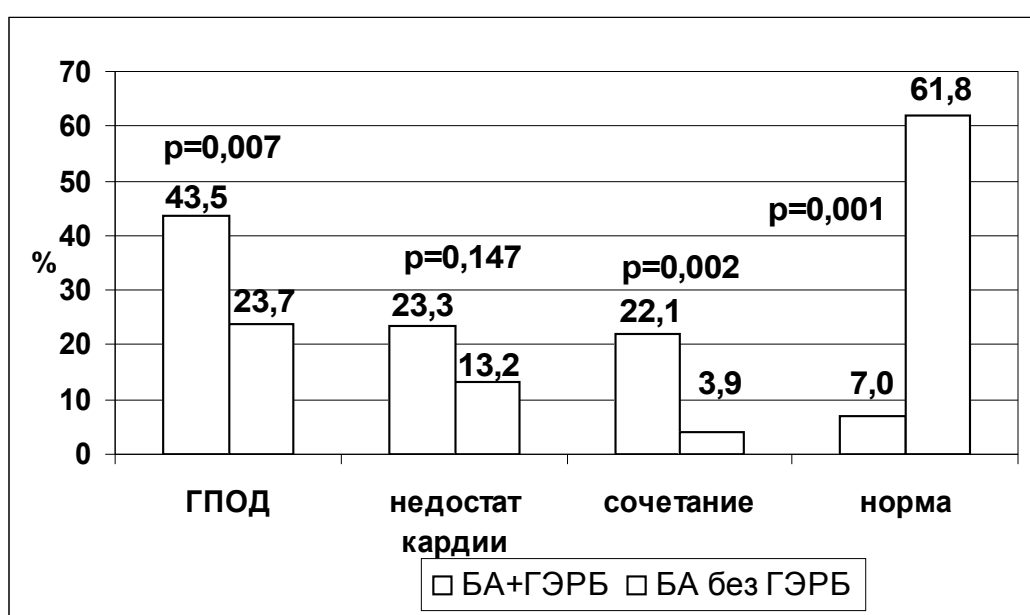


Рис. 5. Сравнительная характеристика результатов инструментального обследования у пациентов I и II групп

Как видно из диаграммы, такая патология как ГПОД и НК встречались чаще у пациентов I группы, но статистически достоверными являются отличия лишь по частоте выявления ГПОД и ее сочетания с НК. И, наоборот, среди пациентов II группы достоверно чаще отсутствовала патология пищевода при инструментальном обследовании.

Результаты проведенного УЗИ у пациентов II группы не выявили ГЭР, но у 15 (60,0%) человек подтвердили наличие ГПОД, установленной при предшествующих эндоскопическом и рентгенологическом исследованиях. Таким образом, у больных БА без признаков ГЭРБ гораздо реже выявлялись состояния, предрасполагающие к развитию рефлюкса (ГПОД, НК), а контрастное ультра-

звуковое исследование сохраняло свое значение как высокоинформативного метода диагностики патологии пищевода.

На втором этапе 58 пациентам с сочетанием БА и ГЭРБ помимо базисной противоастматической терапии, проводившееся в прежнем объеме, было назначено антисекреторное лечение (группа «А», в которой преобладали пациенты со среднетяжелым течением астмы – 76,9%). Группы сравнения составили 25 пациентов с БА и признаками ГЭРБ (группа «В»), а также 26 пациентов с БА без признаков ГЭРБ (группа «С»), которым продолжали лишь плановую противоастматическую терапию.

Показатели количества дневных и ночных приступов, потребления бронходилататоров, данные объективных показателей ФВД (ОФВ₁, ЖЕЛ) у пациентов в трех группах до начала антисекреторной терапии существенно не различались, за исключением средних значений ЖЕЛ и числа ночных приступов среди пациентов групп «А» и «С» (табл. 3).

Таблица 3. Распределение пациентов по показателям течения бронхиальной астмы

Показатели	Группа А: БА+ГЭРБ	Группа В: БА +ГЭРБ	Группа С: БА без ГЭРБ
ОФВ ₁ (в % от должного)	65,72±17,93	67,88±14,22	69,88±14,12
ЖЕЛ (в % от должного)	76,0±18,84	80,71±12,41	86,96±14,74
Кол-во дневных приступов	2,77±1,35	2,68±1,09	2,61±1,17
Кол-во ночных приступов	0,78±0,57	0,64±0,52	0,52±0,39
Потребление бронхолитиков в сут.	6,04±2,53	5,65±2,17	5,79±2,78

В группу «А» были включены 16 (27,5%) пациентов с рефлюкс-эзофагитом, и 42 (72,5%) – с НЭРБ. В соответствии с тяжестью ГЭРБ, степенью выраженности изжоги, наличием эрозивных поражений пищевода назначалась антисекреторная терапия. 40 мг омепразола в сутки получали 22 человека, из них – 16 пациентов с РЭ и 6 – с выраженной изжогой и неэрозивной формой ГЭРБ. Терапия омепразолом в суточной дозе 20 мг была рекомендована 36 пациентам, страдавшим НЭРБ. Базисная противовоспалительная терапия БА не менялась.

Эффективность терапии ГЭРБ оценивалась по изменению выраженности симптомов этого заболевания в ходе лечения по шкале Лайкерта, динамике заживления эрозивно-язвенных дефектов по данным ЭГДС, динамике изменения ультразвуковых показателей состояния пищевода.

Ответ на терапию омепразолом считали положительным при снижении интенсивности ведущих симптомов ГЭРБ по 5-бальной шкале Лайкерта на 2

градации и сохранении симптомов лишь легкой степени выраженности. К седьмому дню наблюдения на терапию ответили 35 (61,5%) человек, а к 14, 21 и 28 дням, – соответственно, 44 (76,9%), 48 (82,1%) и 52 (89,7%) обследованных. Таким образом, антисекреторная терапия в течение 4 недель привела к купированию клинических симптомов ГЭРБ (в первую очередь изжоги) почти у 90% больных. Из 15 пациентов, не «ответивших» на терапию в течение первой недели, лишь один получал 40 мг омепразола в сутки, положительный результат лечения у него был достигнут к 11 дню наблюдения.

Хорошая воспроизводимость и отсутствие лучевой нагрузки позволили использовать УЗИ для контроля эффективности лечения ГЭРБ. Так, 25 пациентам была проведена контрольная эхография пищевода через 4 недели антисекреторной терапии. Повторное исследование зафиксировало отсутствие патологического рефлюкса у 20 (80%) человек, уменьшение его выраженности – у 5 (20%).

Влияние антисекреторной терапии на течение БА оценивалось по динамике дневных и ночных симптомов астмы, потреблению бронхорасширяющих препаратов в течение суток, изменению функциональных показателей лёгких (ОФВ₁ и ЖЕЛ). Анализ результатов продемонстрировал положительное влияние терапии ГЭРБ на вышеуказанные критерии (рис.6).

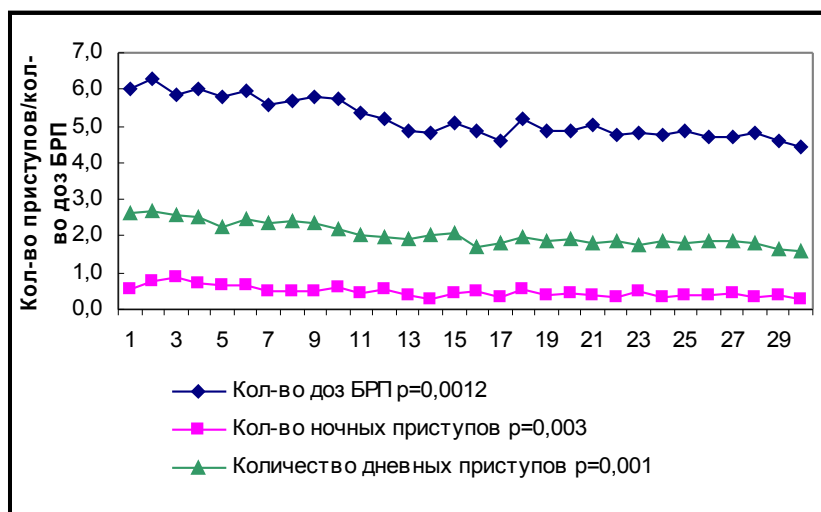


Рис. 6. Динамика симптомов БА и потребления бронхолитиков на фоне лечения ГЭРБ (группа «А»)

Наиболее выраженный эффект был получен в отношении ночных приступов затрудненного дыхания (уменьшение их количества на 51,3%), меньший терапия оказала на количество дневных приступов – снижение последних на 29,2%, потребление бронходилататоров сократилось на 22,4%. Различия в дина-

мике дневных ($p=0,001$) и ночных приступов затрудненного дыхания ($p=0,003$), потребления бронходилататоров в сутки ($p=0,0012$) в группе «А» оказались статистически значимы, что нельзя сказать о различиях аналогичных показателей в группах сравнения «В» и «С» (табл. 4).

Таблица 4. Результаты влияния терапии ГЭРБ на течение бронхиальной астмы

	Кол-во приступов днем		Кол-во приступов ночью		Потребление бронхолитиков (в сут.)	
	Исходно	Через 4 нед.	Исходно	Через 4 нед.	Исходно	Через 4 нед.
Группа «А»	2,77±1,35	1,96±0,25*	0,78±0,57	0,38±0,5*	6,04±2,53	4,69±2,40*
Группа «В»	2,68±1,09	2,66±1,19	0,64±0,52	0,59±0,52	5,65±2,17	5,46±2,18
Группа «С»	2,61±1,17	2,73±1,19	0,52±0,39	0,46±0,48	5,79±2,78	5,55±2,64

* - отмечены данные, статистически достоверно ($p<0,05$) отличающиеся от аналогичных до лечения

Также мы оценили влияние антисекреторной терапии на течение БА у больных с РЭ и НЭРБ (рис. 7).

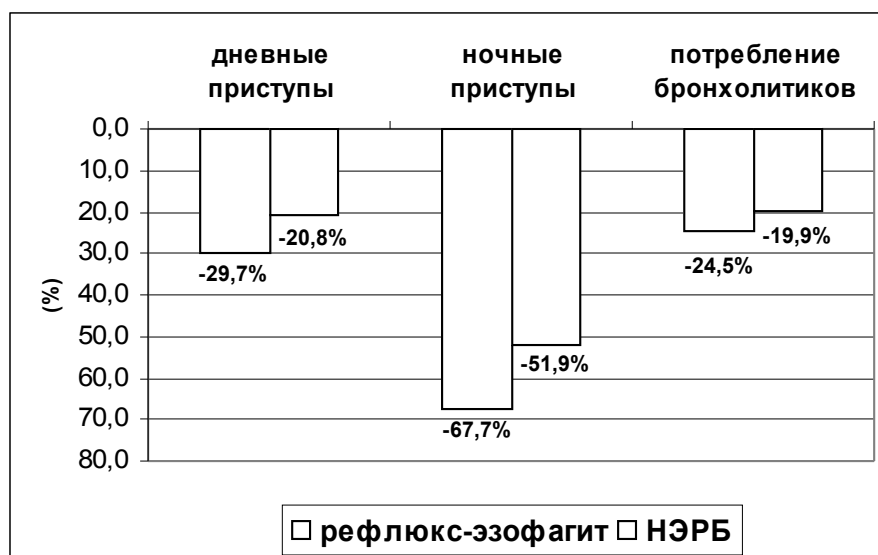


Рис. 7. Динамика дневных и ночных приступов БА и потребности в бронхолитиках на фоне антисекреторной терапии в подгруппах эрозивной и неэрозивной рефлюксной болезни (для всех случаев динамики $p<0,005$)

Максимальное положительное влияние терапия ГЭРБ оказала на частоту ночных приступов затрудненного дыхания (уменьшение последних на 67,7% в группе с рефлюкс-эзофагитом и на 51,9% у больных с НЭРБ). Но по всем исследуемым признакам (количество дневных, ночных приступов, потребление бронхолитиков) более выраженный ответ отмечен в группе эрозивной рефлюксной болезни, по сравнению с аналогичными показателями у пациентов с эндоскопически негативным вариантом заболевания. Так, в группе больных эрозивной формой ГЭРБ количество дневных приступов и потребления бронхо-

литиков уменьшилось на 29,7% и 24,5%, соответственно, в то время как динамика соответствующих показателей в группе НЭРБ составила 20,8% и 19,9%.

Менее существенные, но также статистически значимые результаты были получены в отношении функциональных показателей лёгких среди пациентов группы «А». Так, имело место увеличение среднего ОФВ₁ с 65,72±17,93% до 69,9±21,43% (p=0,015), ЖЕЛ – с 76,0±18,84% до 81,18±18,49% (p=0,008). Динамика аналогичных показателей в группах «В» и «С» оказалась статистически недостоверной (рис. 8).

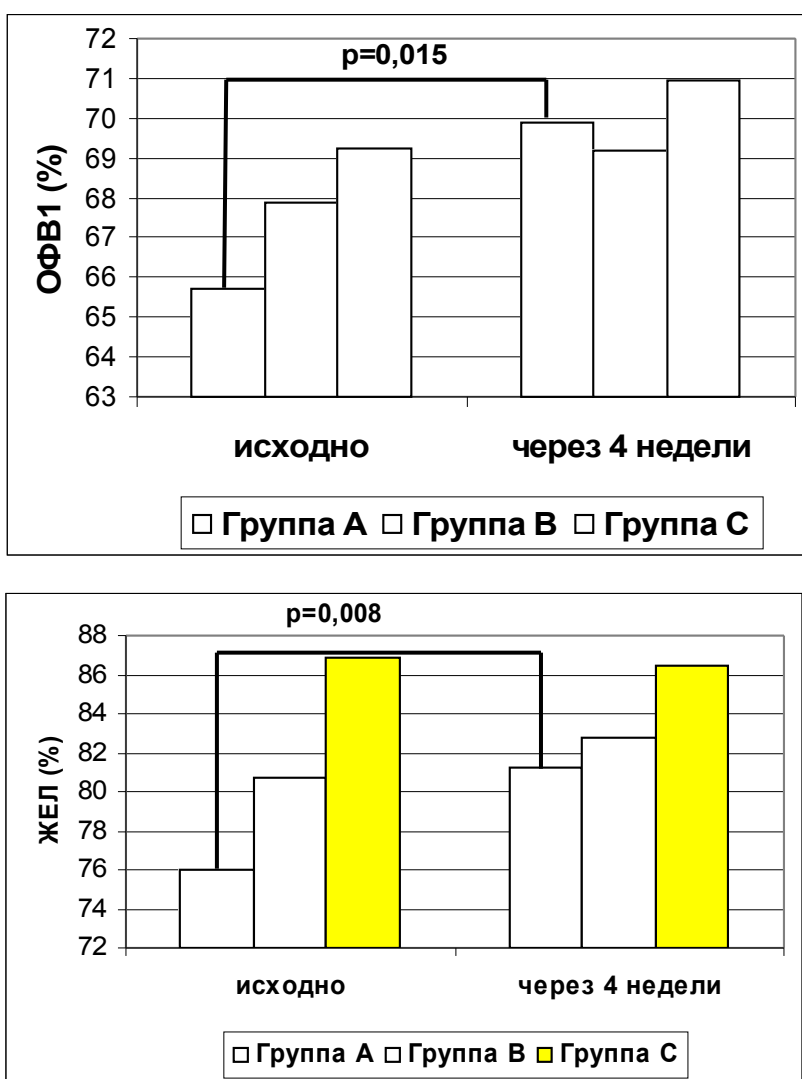


Рис. 8. Динамика ОФВ₁ и ЖЕЛ на фоне лечения ГЭРБ у больных БА и в группах сравнения

Обобщая все представленные результаты, можно заключить, что тщательное последовательное обследование верхних отделов пищеварительного тракта у больных, страдающих БА, позволяет выявить патологию пищевода в 53,1% случаев. При этом имеет место положительная корреляционная связь

между тяжестью БА и выраженностью изжоги – основного симптома ГЭРБ. С целью диагностики ГЭРБ (ГЭР, ГПОД) у данной категории пациентов следует шире использовать неинвазивные методы, в частности ультразвуковое исследование пищевода и желудка. Добавление блокаторов желудочной секреции (омепразола) к базисной противовоспалительной терапии приводит к повышению качества жизни больных (а именно, к снижению частоты дневных и ночных симптомов астмы, уменьшению потребления бронхорасширяющих препаратов) и улучшению показателей функции внешнего дыхания (увеличению значений ОФВ₁ и ЖЕЛ).

2. Результаты клинико-инструментального обследования и лечения больных с оториноларингологическими проявлениями

Проведенное клиническое обследование показало, что изжога имела место у всех 88 больных ГЭРБ, страдавших хроническим фарингитом. Причём, 15 (17%) человек первоначально отметили появление симптомов со стороны глотки, и лишь затем к ним присоединилась изжога, а ещё у 21 (23,9%) больного имело место одновременное появление жалоб со стороны глотки и пищевода.

Оценивая характер выявленных при фарингоскопии изменений в зависимости от стадии эзофагита, было отмечено (табл. 5): атрофический фарингит имел место только у больных со стадией эзофагита «В», чаще встречалась гипертрофическая форма, причём, комбинация этой формы фарингита с эзофагитом стадии «А», доминировала.

Таблица 5. Распределение больных ХФ в зависимости от формы ГЭРБ

Форма ХФ	ГЭРБ (n=44)	НЭРБ (n=44)
Катаральная	2 (4,5%)	10 (22,7%)
Гипертрофическая	38 (83,3%)	34 (77,2%)
Атрофическая	4 (9,1%)	–

Обе группы пациентов, страдавшие ГЭРБ (I группа) и НЭРБ (II группа), получали медикаментозную терапию рабепразолом в дозе 20 мг один раз в день в течение 4 недель. Оценка клинической эффективности терапии в I группе больных проводилась через 10 дней и 4 недели. Было установлено, что количество и интенсивность жалоб, характерных для ГЭРБ уменьшались у всех 44 больных в течение первых 10 дней. Однако у 9 человек полного купирования

симптомов к контрольному сроку (28-й день) достигнуто не было. Контрольная краткосрочная рН-метрия, показала, что, несмотря на клиническое улучшение, рН в теле желудка выше 4 регистрировался на 10-й день лишь у 10 (22,7%) больных, ещё у 12 (27,3%) – рН в теле желудка выше 4 поднимался прерывисто, у 11 (25%) имела место нормацидность, и также у 11 (25%) рН сохранялся ниже 1,5 ед. Патологические рефлюксы были выявлены в 12 случаях.

При контрольной рН-метрии через 4 недели от начала лечения у 26 (59,1%) человек в теле желудка зарегистрировано значение $\text{pH} > 4$. В 8 (18,2%) случаях выявлена нормацидность, и в 10 (22,7%) – отмечалась гиперацидность. Патологические рефлюксы были диагностированы у 10 обследованных, однако по сравнению с исходной рН-метрией их частота значительно снизилась. Эндоскопически признаки эзофагита к этому сроку сохранялись у 6 пациентов, которые вошли в III группу наблюдения, и им была продолжена терапия рабепразолом ещё на 12 недель. В эту группу были включены и 8 человек, у которых, несмотря на эпителизацию эрозивно-язвенных дефектов слизистой пищевода, сохранялись патологические ГЭР и/или жалобы на изжогу, отрыжку.

Фарингоскопическая картина на фоне терапии в I группе пациентов характеризовалась существенной положительной динамикой во всех случаях, в том числе у 28 человек (63,6%) было достигнуто полное купирование клинико-эндоскопических признаков фарингита.

Во II группе (НЭРБ) оценка клинической эффективности лечения рабепразолом, проводилась в те же сроки, что и в I группе. К 10 дню жалобы были купированы у 72,7% больных, наиболее длительно сохранялось чувство кома в горле. Через 4 недели клинические проявления болезни сохранялись у 6 человек. При контрольной рН-метрии через 4 недели от начала лечения гиперацидность имела место у 15, у 29 – отмечалась нормацидность. Патологические ГЭР были выявлены в 13 случаях (29,5%), однако, по сравнению с результатами исходной рН-метрии их частота значительно снизилась.

При контрольной фарингоскопии гипертрофический фарингит сохранялся у 8 (18,2%) больных, катаральный – у 3 (6,8%), однако, их выраженность стала существенно ниже.

Терапия рабепразолом была продолжена 12 пациентам II группы в связи с сохранявшимися жалобами на изжогу, отрыжку кислым, и/или выявленными у них патологическими ГЭР при контрольной рН-метрии. Из этих пациентов была сформирована IV группа наблюдения.

Через 12 недель от начала повторного курса терапии среди больных III группы изжога и боль в эпигастрии были полностью купированы у всех пациентов. При контрольной ЭГДС эрозивных изменений пищевода не было выявлено; рН-метрия зафиксировала гиперацидность у 2 человек, в остальных случаях – нормацидность, патологические ГЭР не были диагностированы ни в одном случае. По данным фарингоскопии отмечалась положительная динамика: гипертрофический фарингит сохранялся у одного больного, а катаральная форма – у двоих (14,3%).

В IV группе по окончании повторного курса терапии изжога была купирована во всех случаях. Контрольная рН-метрия у одного больного зафиксировала патологический ГЭР, а базальная гиперацидность выявлена у 3 человек. При контрольной фарингоскопии через 12 недель от начала повторного курса терапии эндоскопическая картина улучшилась у всех пациентов, хотя гипертрофический фарингит диагностирован у одного больного, однако выраженность его была ниже, чем до начала терапии.

3. Результаты клинко-инструментального обследования и лечения больных со стоматологическими проявлениями

Проведенное до начала терапии обследование больных ГЭРБ показало, что в клинической картине заболевания преобладали жалобы на изжогу и отрыжку кислым (таблица 6).

Таблица 6. Распределение больных по частоте клинических проявлений ГЭРБ

Жалобы	I группа (n=24) Абс. (%)	II группа (n=23) Абс. (%)	III группа (n=21) Абс. (%)	IV группа (n=20) Абс. (%)	Всего (n=88) Абс. (%)	χ^2
Изжога	15 (62,5)	19 (82,6)	21 (100)**	20 (100)**	75 (85,2)	17,07
Отрыжка кислым	14 (58,3)	14 (60,9)	16 (76,2)	17 (85,0)	61 (69,3)	4,91
Дисфагия	3 (12,5)	6 (26,1)	8 (38,1)	9 (45,0)	26 (29,5)	6,51
Рвота	–	1 (4,3)	2 (9,5)	5 (25,0)*	8 (9,0)	9,15
Боль в эпигастрии	1 (4,2)	4 (17,4)	8 (38,1)	10 (50)**	23 (26,1)**	14,36
Нет жалоб	4 (16,7)	– **	– **	– **	4 (4,5)	11,14

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

У больных с эрозивным эзофагитом частота, выраженность и продолжительность основных клинических симптомов фиксировалась значительно чаще,

чем у больных с катаральным эзофагитом, т.е. наблюдалась взаимосвязь между частотой и выраженностью клинических проявлений болезни и тяжестью патологических изменений слизистой оболочки пищевода.

Эндоскопическое исследование пищевода с биопсией слизистой оболочки позволило оценить степень выраженности эзофагита. Морфологически у больных I группы (НЭРБ) диагностировалось отсутствие изменений, либо катаральный эзофагит, отек, гиперемия и рыхлость слизистой оболочки пищевода, истончение эпителиального слоя. Морфологические исследования демонстрировали выраженные процессы замещения нормального плоского эпителия цилиндрическим.

При проведении 24-часовой рН-метрии у больных исследуемых групп было выяснено, что в I группе имело место увеличение общего времени с $\text{pH} < 4$, общего числа рефлюксов за сутки до $64,0 \pm 6,1$, хотя среднее значение рН пищевода находилось в пределах нормы. Во II группе обследованных были выявлены отклонения от нормы всех показателей, определенных в пищеводе при суточной рН-метрии, с незначительным сдвигом рН в кислую сторону до $5,9 \pm 0,1$ ед. В III группе было зафиксировано увеличение общего времени с $\text{pH} < 4$, общего числа рефлюксов до $97,0 \pm 9,2$, закисление пищевода со средним значением рН равным $5,4 \pm 0,2$. У больных IV группы в сравнении с другими пациентами были получены данные, характерные для тяжёлого РЭ. Наблюдалось закисление в пищеводе до $5,1 \pm 0,1$ ед, увеличение общего количества рефлюксов практически в 2 раза в сравнении с нормой, увеличение времени стоя и лежа с $\text{pH} < 4$ до $15,2 \pm 1,0$ и $11,0 \pm 0,6$, соответственно ($p < 0,05$). То есть, с возрастанием степени тяжести ГЭРБ было отмечено увеличение количества регистрируемых ГЭР в сутки, сдвиг рН в кислую сторону.

Первичное обследование полости рта проводили в первые трое суток с момента госпитализации больных. Распределение пациентов исследуемых групп по частоте встречаемости основных стоматологических жалоб представлено в таблице 7. Жалобы на сухость губ предъявляли больные во всех группах, включенных в обследование. Особенно ярко данный признак был выражен у лиц с эрозивно-язвенными поражениями слизистой оболочки пищевода.

При осмотре полости рта состояние слизистой оболочки отличалось неоднородностью. У больных III и IV групп хорошая увлажненность СОПР встречалась значительно реже, чем у пациентов первых двух. 28 больных, у которых имела место сухость слизистой оболочки, составили 31,8% от всех обследован-

ных. Отёк СОПР и отпечатки зубов на слизистой оболочке щек были отмечены у больных во всех группах, причем у пациентов с наиболее тяжелой формой ГЭРБ этот признак имел место в 100% случаев. То есть, степень повреждения слизистой оболочки нарастала, достигая статистически значимых различий по сравнению с НЭРБ при высоких степенях («В» и «С») рефлюкс-эзофагита. У 2,3% пациентов наблюдалось гиперкератотическое утолщение эпителия слизистой оболочки щек в виде бляшек.

Таблица 7. Распределение больных по частоте основных стоматологических жалоб

Жалобы	I группа (n=24) Абс. (%)	II группа (n=23) Абс. (%)	III группа (n=21) Абс. (%)	IV группа (n=20) Абс. (%)	Всего (n=88) Абс. (%)	χ^2
Сухость губ	15 (62,0)	15 (65,0)	18 (86,0)**	20 (100)**	68 (77,2)	11,62
Заеды	3 (12,5)	7 (30,0)	12 (57,0)	12 (60,0)	34 (38,6)	14,45
Рецидивирующие афты	–	–	–	3 (15,0%)*	3 (3,4%)	10,52
Прикусывание щек и языка	–	9 (39,1)	12 (57,1)**	12 (60,0)**	33 (37,5)	22,20
Жжение и боль в языке	2 (8,3)	3 (13,0)	4 (19,0)*	8 (40,0)*	17 (19,3)	7,92
Налет на языке	4 (16,6)	9 (39,1)	10 (47,6)	9 (45,0)	32 (36,3)	5,89
Халитоз	20 (83,3)	18 (78,2)	20 (95,2)	18 (90,0)	76 (86,3)	3,09
Сухость во рту	12 (50,0)	9 (39,1)	16 (76,1)*	15 (75,0)*	52 (59,0)	9,24
Повышенное слюноотделение	3 (12,5)	6 (26,0)	2 (9,5)	–	11 (12,5)	6,90
Чувство горечи и кислого во рту	2 (8,3)***	9 (39,1)***	8 (38,0)***	16 (80,0)***	35 (39,7)	23,44
Кровоточивость десны	20 (83,3)	22 (95,6)	18 (85,7)	15 (75,0)	75 (85,2)	3,71
Повышенная чувствительность зубов	12(50,0)	6 (26,0)	12 (57,1)*	15 (75,0)*	45 (51,1)	10,64

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

При обследовании языка у больных ГЭРБ были отмечены его отёк с отпечатками зубов на боковых поверхностях, что придавало им фестончатый вид, а также процессы повышенного ороговения нитевидных сосочков и изменения сосочкового аппарата: увеличение размеров нитевидных сосочков всегда сочеталось с обложенностью языка.

Десквамативные изменения слизистой оболочки языка отмечены у больных ГЭРБ во всех группах. У 13,0% пациентов II группы участки десквамации располагались на спинке языка и имели вид пятен красноватого цвета округлой формы различных размеров. Нитевидные сосочки, находящиеся в зоне десквамации, выглядели несколько уменьшенными в размерах в сравнении с таковы-

ми на участках повышенного ороговения. Из опроса пациентов было выяснено, что в период обострения ГЭРБ размер очага поражения на языке увеличивался в размере, а в период ремиссии мог полностью исчезнуть. У 9,5% больных III группы наблюдалась фиксированная форма десквамативного глоссита, при которой очаг десквамации находился справа от средней линии языка в передней и средней трети языка. Больные отмечали увеличение размеров очагов поражения при часто возникавшей изжоге. У больных IV группы были зафиксированы обширные участки десквамации языка, располагающиеся справа и слева от средней линии, окруженные тонким белесоватым или желтоватым валиком. Пациентов III и IV групп беспокоило чувство жжения, «ошпаренности» языка, боль в языке, ощущение сухости, проходящее при приеме пищи, но увеличивавшееся при приступах ночной и дневной изжоги.

При исследовании вкусовой чувствительности методом пороговой густометрии удалось определить порог вкусового ощущения на различные раздражители у больных ГЭРБ во всех исследуемых группах. При определении порогов вкусовой чувствительности было отмечено, что порог вкусовой чувствительности на сладкое у больных I группы находился в пределах нормальных значений. У больных II группы в среднем порог чувствительности приходился на верхнюю границу нормы – 1,25%. Больные III группы имели повышение порога на сладкое до 2%. В IV группе имелось достоверное повышение порога вкусовой чувствительности. Больные ощущали сладкое только при 5% концентрации сахара. При определении порога вкусовой чувствительности на солёное у всех больных порог не выходил за пределы границы нормы (0,25-1,25%), но находился на уровне нижней границы нормы у больных III и IV групп. Это свидетельствует, что больным ГЭРБ до лечения было свойственно некоторое обострение вкусовой чувствительности на солёное.

При определении порога вкусовой чувствительности на кислое во всех группах был отмечен низкий показатель. Это свидетельствует о том, что у этих больных реакция на кислое несколько обострена. Порог вкусовой чувствительности на горькое у больных I и II групп не отличался от нормы и находился в пределах от 0,0001% до 0,0005%, а у больных III и IV групп был немного выше нормы. Таким образом, можно констатировать, что у некоторых больных определялись нарушения вкусовой чувствительности на различные виды раздражителей. Наибольшие отклонения от нормы были определены у больных III и IV групп с наиболее тяжелыми формами ГЭРБ.

Примененный метод исследования функциональной мобильности позволил определить количество активных вкусовых сосочков языка и уровень мобилизации сосочкового аппарата. При наличии очагов десквамации на спинке языка проводили обследование на неизменном участке. В первой группе средние показатели при определении мобилизации вкусовых рецепторов натошак составили 85%, во второй – 80%, в третьей – 73%, в четвертой – 66%. В I и II группах больных показатель функциональной мобильности находился в пределах нормы, а в III и IV – был достоверно снижен. Таким образом, у обследованных больных имели место изменения вкусовой чувствительности языка, причем с повышением степени тяжести заболевания состояние сосочкового аппарата языка ухудшалось.

Проводившееся лечение (рабепразол 20 мг 2 раза в сутки в течение 4 недель) привело к купированию клинических симптомов основного заболевания. Анализ степени выраженности изжоги, как наиболее типичного симптома ГЭРБ, выявил, что прием рабепразола уже в первые сутки приводит к исчезновению указанного симптома у 28% пациентов. К концу 4 недели терапии полное исчезновение изжоги наблюдалось в 98% случаев, что явилось статистически значимым во всех группах (χ^2 составил в I группе 19,00, во второй – 29,05, III – 38,09 и IV – 29,19).

Через четыре недели от начала лечения отрыжка кислым сохранялась у 11 ($p < 0,001$) обследованных, в группах же данный показатель также снизился статистически значимо (χ^2 равен 13,96; 11,59; 11,55 и 14,43 – соответственно, по группам; $p < 0,001$). Дисфагия сохранялась у 7 больных, однако, и в данном случае статистический анализ показал достоверность различий ($p < 0,001$); боль в эпигастральной области беспокоила 1 (4,7%) больного из III и 2 (10%) человек – из IV группы, что в целом также может считаться достоверным ($\chi^2 = 18,05$, $p < 0,001$). Рвота сохранялась только у 1 пациента, наиболее тяжелой (IV) группы наблюдения. Таким образом, проведенная терапия рабепразолом оказалась достоверно эффективной в отношении всех клинических признаков ГЭРБ.

Клиническая эффективность рабепразола в лечении больных эрозивным эзофагитом коррелировала с морфологическими изменениями в пищеводе: у большинства пациентов восстанавливалась структура эпителия пищевода и происходила эпителизация эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки пищевода. В результате антисекреторной терапии произошли значительные изменения и в показателях 24-часового рН-мониторирования в пищеводе. У боль-

ных I группы показатели времени с $pH < 4$ были в пределах нормы, общее число рефлюксов снизилось с $64,0 \pm 6,1$ до $40,0 \pm 1,1$, значение pH составило $6,8 \pm 0,2$. Во II группе также было отмечено восстановление показателей pH до нормальных значений; в III – время лежаче с $pH < 4$ было незначительно выше нормы, значение pH пищевода по сравнению с начальным исследованием повысилось с $5,4 \pm 0,2$ до $6,2 \pm 0,1$. У больных IV группы общее время с $pH < 4$, время стоя с $pH < 4$ было незначительно выше нормы, но в целом отмечалось улучшение значений в сравнении с начальными результатами.

Таким образом, можно отметить, что по завершении 4-х недель лечения рабепразолом имело место снижение количества и продолжительности рефлюксов, что способствовало эпителизации эрозивных изменений слизистой оболочки пищевода. Практически все показатели, определённые в ходе данного исследования вернулись к норме.

Контрольное обследование полости рта также проводили через 4 недели от начала антисекреторной терапии. При этом отмечалось исчезновение сухости губ, заед, трещин и чешуек на красной кайме губ. Необходимо сказать, что в процессе лечения основного заболевания пациентам проводили местную медикаментозную обработку красной каймы губ по общепринятой схеме (для смягчения чешуек использовали аппликацию 0,1% раствора трипсина в течение 5 минут, затем производили удаление чешуек и аппликацию сложной мази (витамины А, Е, В, инсулин, мази целестодерм и солкосерил) в течение 20 минут). Местное лечение проводилось по 3 раза в день в течение 7-10 дней. Важно отметить, что у 15% больных IV группы зафиксировано отсутствие рецидивов афт после назначения терапии рабепразолом. Прикусывание щек и языка во время приема пищи сохранялось лишь у некоторых больных III и IV групп (у 1 и 2 чел., соответственно). После окончания антисекреторной терапии прекратились жжение и боль в языке во всех случаях, причем, данные симптомы проходили одновременно с исчезновением изжоги и отрыжки.

Ощущение сухости в полости рта, которое беспокоило больных до начала терапии, к концу второй недели лечения полностью исчезло. В те же сроки (10-12 дней) от начала приема ИПП наблюдалось исчезновение горького и кислого привкуса во рту у больных, испытывавших это ощущение ранее.

После завершения лечения при осмотре полости рта мы наблюдали у больных ГЭРБ умеренно увлажненную, бледно-розовую слизистую оболочку значительно чаще, чем до лечения.

Динамика состояния СОПР и языка у больных ГЭРБ на фоне терапии ИПП иллюстрируется диаграммами на рис. 9 и 10.

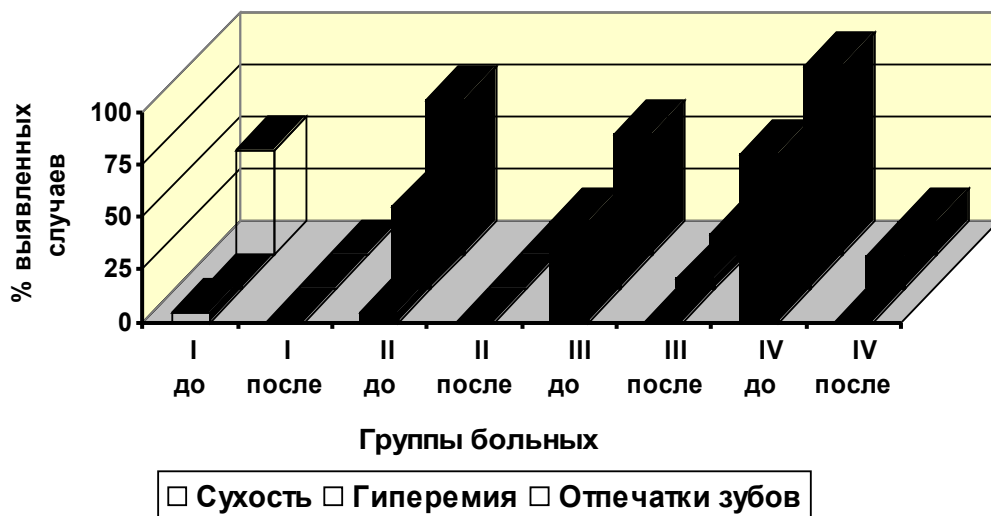


Рис. 9. Динамика состояния СОПР у больных ГЭРБ на фоне терапии ИПП ($p < 0,05$)

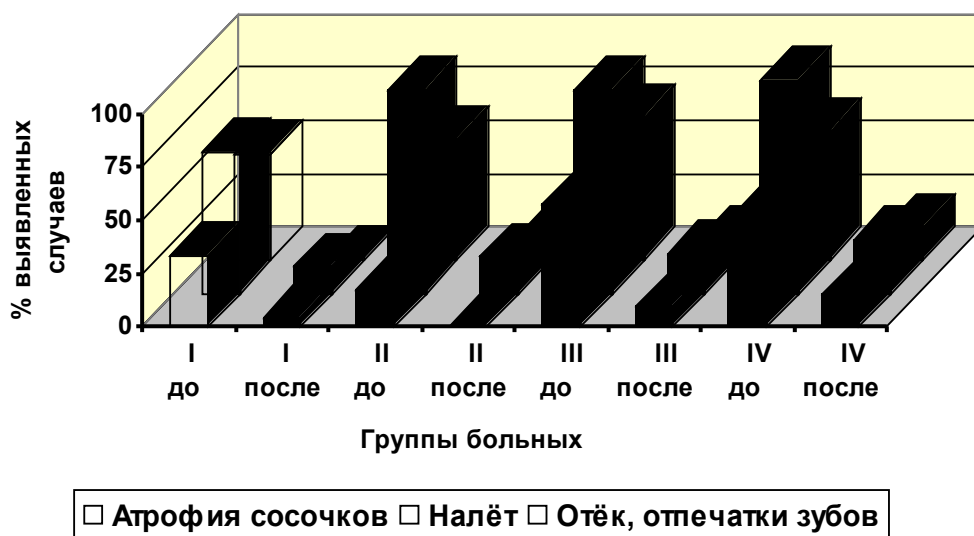


Рис. 10. Динамика состояния СОПР у больных ГЭРБ на фоне терапии ИПП ($p < 0,05$)

Из представленных диаграмм видно, что, во-первых, тяжесть изменений со стороны мягких тканей полости рта возрастает по мере увеличения выраженности эзофагита ($p < 0,05$). И, во-вторых, что терапия ИПП приводит к значительному улучшению состояния СОПР и языка ($p < 0,05$).

Таким образом, можно заключить, что на фоне проведенной терапии имело место достоверное увеличение числа больных, имевших нормальную окраску слизистой оболочки полости рта. Ощущение сухости СОПР, которое в начале исследования беспокоило 28 (31,8%) пациентов, при контрольном осмотре

не отмечалось. Отек СОПР и слабовыраженные отпечатки зубов по линии их смыкания на слизистой оболочке щек были зафиксированы у 2 (8,7%) пациентов II группы, также 2 (9,5%) – III группы и 3 (15%) – IV группы больных после завершения курса лечения. Если до начала терапии рабепразолом отёк слизистой оболочки полости рта имел место у больных во всех группах, причем в IV, этот признак определялся в 100% случаев. То после проведенного лечения рабепразолом было достигнуто достоверное уменьшение выраженности данного признака во всех обследуемых группах. Участки слизистой оболочки щек у больных ГЭРБ, травмированные в результате прикусывания, подвергались полной эпителизации в сроки до одной недели от начала антисекреторной терапии.

У 2 (2,3%) больных из II группы, у которых наблюдалось гиперкератотическое утолщение эпителия слизистой оболочки в виде бляшек, состояние СОПР за время наблюдения не изменилось. Семи (7,9%) больным с хроническим рецидивирующим афтозным стоматитом было проведено местное лечение очагов поражения (местное обезболивание язвочек проводили 10% раствором лидокаина гидрохлорида в виде спрея, антисептическую обработку – 0,06% раствором хлоргексидина биглюконата в виде ротовых ванночек, эпителизирующую терапию – аппликациями с 5% метилурациловой мазью).

К исходу 1-й недели терапии афты уменьшились в размерах и приобрели расплывчатый вид, венчик гиперемии стал мало заметен, а фибринозный налет замещался участками эпителия. Через 2 недели эрозии полностью заэпителизировались.

При обследовании языка у больных ГЭРБ после завершения терапии было отмечено, что нормальная увлажненность языка восстановилась у всех обследуемых (100%). Сухость языка, отмеченная при первичном осмотре у 12 (13,6%) пациентов, после завершения лечения перестала их беспокоить. Налет, покрывавший задние 2/3 языка и легко снимавшийся при поскабливании, был выявлен у 3 (12,5%) больных I группы, 4 (17,4%) – II-й, также 4 (19%) III-й и у 5 (25%) осмотренных пациентов IV группы, что составило 18,1% от общего числа включённых в исследование.

Незначительная отечность языка выявлена у 2 (8,6%) больных II-й, 2 (9,5%) – III-й и 3 (15%) – IV-й групп. У остальных обследуемых, то есть у 81 (92%) пациента, язык был нормальных размеров, без признаков выраженного ороговения нитевидных сосочков. Атрофия нитевидных сосочков в передней трети поверхности языка сохранялась у 1 (4,2%) больного I-й, 2 (9,5%) – III-й и

3 (15%) – IV-й групп. Гипертрофия грибовидных сосочков при повторном осмотре была отмечена в 1 (4,2%) случае среди осмотренных больных из первой группы.

Десквамативные изменения слизистой оболочки языка были диагностированы у 13 (14,7%) больных ГЭРБ до начала терапии. Через 7 дней от начала лечения отмечена полная эпителизация очагов поражения на спинке языка у больных с НЭРБ (I группа). У 3 (13%) больных II группы участки десквамации, имевшие вид пятен красноватого цвета округлой формы различных размеров, приобрели розовый цвет, но несколько выделялись на фоне повышенного ороговения основной массы нитевидных сосочков. В 2 (9,5%) случаях у больных III группы, у которых при первичном осмотре наблюдалась фиксированная форма десквамативного глоссита, отмечена частичная эпителизация, однако, размеры поражения не уменьшились. Окаймляющий валик утратил четкость границ и не определялся как самостоятельное образование, зона десквамации имела розовый цвет, но несколько отличалась от цвета окружающей слизистой оболочки. У 5 (25%) больных IV группы с обширными участками десквамации языка, были отмечены участки эпителизации. При этом появления новых очагов десквамации в течение всего периода наблюдения зафиксировано не было.

Через 4 недели проведения антисекреторной терапии больные отметили исчезновение чувства жжения и «ошпаренности» языка, которое проходило одновременно с исчезновением изжоги.

При изучении вкусовой чувствительности методом пороговой густометрии у больных после курса ИПП было установлено, что во всех случаях значения порога вкусовой чувствительности на сладкое находились в пределах нормы. При определении вкусовой чувствительности на солёное, порог оставался таким же, как и до лечения, то есть не выходил за границы нормы. При определении порога вкусовой чувствительности на кислое во всех группах не наблюдалось резких изменений значений. Порог на горькое у больных I и II групп не отличался от нормы, а у пациентов III и IV групп наблюдалась тенденция к восстановлению показателей.

После проведения курса антисекреторной терапии показатели уровня мобилизации сосочкового аппарата языка изменились. В I группе средние показатели натошак составили 88%, во II-й – 85%, в III-й – 80%, в IV-й – 74%. При определении уровня мобилизации сосочкового аппарата языка после приема пищи изменений выявлено не было (прием пищи не влиял на значения уровня

мобилизации). Приведенные данные позволили сделать вывод, что после проведения антисекреторной терапии рабепразолом имело место достоверное улучшение показателей уровня мобилизации сосочков языка натошак.

4. Результаты клинико-инструментального обследования и лечения больных с НКБГ

На I этапе в исследование были включены 80 пациентов с болями в грудной клетке, у которых по результатам предварительного обследования в кардиологическом отделении диагноз ИБС был отвергнут. По итогам инструментального обследования 49 (61,3%) человек были классифицированы как рефлюкс-положительные. Из них у 6 (12,2%) при ЭГДС был обнаружен эзофагит в стадии «А», при отсутствии отклонений при выполнении суточной рН-метрии. У 30 (61,2%) больных выявлен патологический ГЭР по результатам рН-метрии, с отсутствием эрозивного поражения слизистой оболочки пищевода на ЭГДС. А у 13 (26,6%) пациентов имели место как РЭ (у 7 человек в стадии «А», у 6 – в стадии «В»), так и патологический ГЭР. Таким образом, среди рефлюкс-положительных лиц у 30 (61,2%) была выявлена НЭРБ, а у 19 (38,8%) – собственно ГЭРБ. В качестве рефлюкс-отрицательных были классифицированы оставшиеся 31 пациент (38,8%), у которых оба исследования (ЭГДС и рН-метрия) не выявили отклонений.

Группы больных были сопоставимы по демографическим характеристикам. Большинство были мужчины (72,5%). Как рефлюкс-положительные, так и рефлюкс-отрицательные пациенты помимо доминирующего симптома в виде болей в грудной клетке, также предъявляли жалобы на дневную и ночную изжогу, кислотную регургитацию, дисфагию и одиофагию. По двум последним симптомам различие между группами было статистически не значимо ($p > 0,05$). Изжога и кислотная регургитация достоверно чаще встречались в группе рефлюкс-положительных больных ($p < 0,05$). Однако следует отметить, что и в группе рефлюкс-отрицательных пациентов также было существенное количество лиц с изжогой: у 14 (45%) человек в дневное время и у 12 (39%) больных в ночные часы.

Проведенный анализ интенсивности симптомов, показал, что исходный уровень значений интенсивности НКБГ не выявил статистически значимых различий между рефлюкс-положительными и рефлюкс-отрицательными пациентами ($p > 0,05$). Сравнение исходных значений ПИНС боли в грудной клетке перед

началом I этапа исследования и после «перекрёста» также продемонстрировало отсутствие значимых различий в каждой из двух групп.

В группе рефлюкс-положительных лиц на фоне приёма рабепразола имела место более быстрая динамика купирования симптомов, с достижением эффекта (снижение показателя интенсивности НКБГ на $\geq 50\%$ от исходного уровня) у максимального количества – 40 (81,6%) пациентов – уже к третьему дню. В то время как в группе, получавших омепразол, наилучшие результаты – 36 (73,5%) больных со снижением ПИНС боли в грудной клетке на $\geq 50\%$ от исходного уровня – были достигнуты только к 6 дню (рис. 11). При этом с 1 по 5 день проведения теста различие между двумя группами было статистически значимо ($p < 0,05$), и только лишь к шестому дню исследования картина несколько выровнялась ($p > 0,05$).

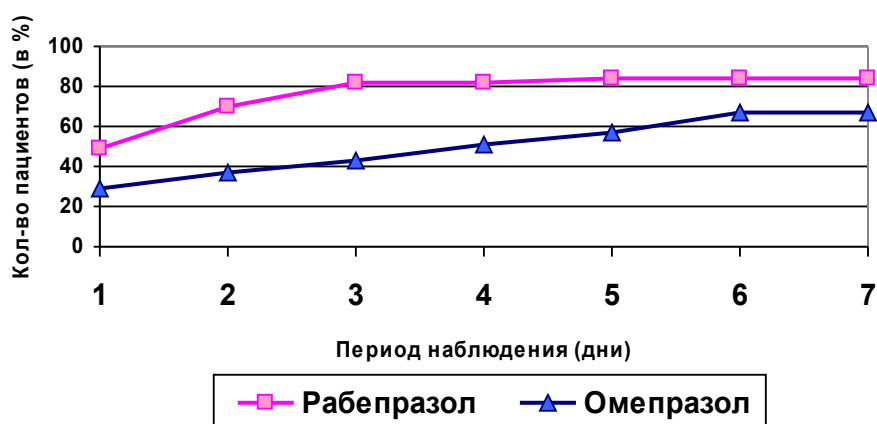


Рис. 11. Динамика купирования НКБГ у рефлюкс-положительных пациентов в условиях диагностического теста с ИПП

Также следует отметить, что среди больных с положительным результатом рабепразолового теста полное купирование НКБГ имело место более чем у половины – у 21 (52,5%) человека. Тогда как на фоне положительного эффекта от приёма омепразола полное разрешение болей в грудной клетке было достигнуто только у 14 (38,9%) пациентов ($p < 0,05$).

В группе рефлюкс-отрицательных больных различие в динамике показателя интенсивности НКБГ на фоне применения рабепразола и омепразола было статистически не значимо ($p > 0,05$). У 6 (19,4%) пациентов был зарегистрирован положительный ответ на рабепразол, а у 7 (22,6%) имел место положительный эффект от омепразола.

Диагностический тест с рабепразолом оказался эффективным в общей сложности у 46 пациентов. Среди них 40 (87%) относились к группе рефлюкс-положительных лиц и шестеро (13%) – к рефлюкс-отрицательным. При проведении теста с омепразолом положительный эффект был отмечен у 43 человек, в том числе, 36 (84%), представляли группу рефлюкс-положительных пациентов, тогда как остальные 7 (16%) больных – группу рефлюкс-отрицательных. С использованием четырёхпольной таблицы были вычислены показатели чувствительности и специфичности теста с рабепразолом, составившие 81,6 и 80,6%, соответственно. Предсказательная ценность положительного результата оказалась равной 86,9%, а предсказательная ценность отрицательного результата – 73,6%. Точность теста – 81,3%.

Первый этап исследования успешно завершили все 80 первоначально включённых в исследование пациентов. Для второй части (курсовое лечение высокими дозами ИПП в течение 12 недель) были отобраны 49 человек, у которых на этом этапе была выявлена ГЭРБ или НЭРБ (т.е. рефлюкс-положительные пациенты). Причём, обследуемые продолжали приём тех же препаратов, что и после «перекрёста» на этапе диагностического теста с ИПП. Таким образом, для курсового лечения 27 больным был назначен рабепразол, и 22 – омепразол. В условиях курсового лечения, также как и при проведении диагностического теста рабепразол продемонстрировал своё преимущество в отношении купирования (полностью или не менее чем на 50% от исходного уровня ПИНС) болей в грудной клетке. Такая картина имела место на протяжении всех 12 недель исследования (рис. 12). Причём практически всё это время различие между группами пациентов, которым были назначены препараты, достигало достоверного уровня ($p < 0,05$). Исключение составили только лишь результаты к концу 1-й, 5-й и 9-й недель, когда различие между группами оказалось статистически не значимо ($p > 0,05$). К моменту завершения курса терапии полное или существенное (т.е. на $\geq 50\%$ от исходного уровня интенсивности) купирование НКБГ было достигнуто у 23 (92%) больных, принимавших рабепразол и 16 (76%) – омепразол ($p < 0,05$).

Полностью завершили курсовое лечение 46 обследуемых по причине развития у 3 человек нежелательных побочных явлений. Так в группе пациентов, принимавших омепразол, у одного больного появилась диарея, прекратившаяся через день после отмены препарата. В группе, получавших рабепразол, у одного пациента была отмечена выраженная тошнота, ещё у одного – головная

боль. Данные явления также прошли самостоятельно после отмены препарата. Пациенты, досрочно прекратившие курс терапии были исключены нами из исследования. Следует заметить, что небольшое количество побочных эффектов в обеих группах больных свидетельствует о безопасности длительной 12-ти недельной терапии высокими дозами использовавшихся нами ИПП.

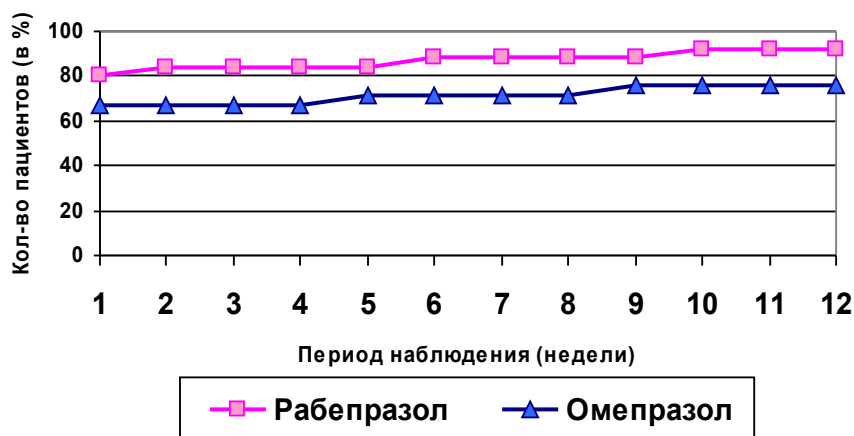


Рис. 12. Динамика купирования НКБГ у рефлюкс-положительных пациентов в условиях курсового лечения ИПП

Кроме того, при проведении длительного курсового лечения высокими дозами ИПП, имеющее место увеличение (по сравнению с результатами, полученными при проведении диагностического теста) количества больных с купированным болевым синдромом подтверждает правильность избранной тактики ведения и лечения больных с НКБГ.

Таким образом, результаты проведенного комплексного исследования свидетельствуют о необходимости детального целенаправленного обследования пациентов, страдающих ГЭРБ, врачами различных специальностей – пульмонологами, кардиологами, оториноларингологами и стоматологами для своевременной диагностики и проведения адекватной терапии возможных внепищеводных проявлений заболевания. Последние играют важную роль в современной практической медицине, поскольку могут симулировать и/или провоцировать и/или усугублять различные патологические состояния других органов и систем. Поэтому выявление сложных межорганных взаимосвязей, которые далеко не всегда бывают очевидны, является необходимым условием для назначения адекватной и эффективной терапии.

ВЫВОДЫ

1. Изжога, основной симптом ГЭРБ, встречается у 53,1% пациентов, страдающих бронхиальной астмой. При этом имеется положительная корреляционная связь между тяжестью течения бронхиальной астмы и выраженностью клинических признаков ГЭРБ ($r=+0,565$; $p=0,029$).
2. У пациентов с сочетанием бронхиальной астмы и ГЭРБ достоверно чаще наблюдаются ночные симптомы астмы, чем у больных бронхиальной астмой без признаков ГЭРБ, соответственно у 47,7% и 30,7% пациентов ($p=0,036$).
3. Комбинированное лечение больных бронхиальной астмой, ассоциированной с ГЭРБ, (включающее назначение ингибиторов протонной помпы в сочетании с базисной противоастматической терапией), приводит к уменьшению выраженности клинических проявлений обоих заболеваний, улучшению качества жизни пациентов и улучшению функциональных показателей лёгких (ОФВ₁, ЖЕЛ).
4. Более выраженный ответ на антисекреторную терапию отмечается у больных бронхиальной астмой в сочетании с эрозивной ГЭРБ по сравнению с пациентами, страдающими бронхиальной астмой в сочетании с НЭРБ.
5. Хронический фарингит является одним из частых внепищеводных проявлений ГЭРБ (33,6% случаев). Характер базальной желудочной кислотности у больных с внепищеводными проявлениями ГЭРБ не влияет на течение хронического фарингита.
6. Включение ингибиторов протонной помпы в схемы терапии хронического фарингита, сочетающегося с ГЭРБ, позволяет улучшить состояние слизистой оболочки глотки и добиться ремиссии заболевания.
7. У больных ГЭРБ в 40% случаев имеют место поражение красной каймы губ в виде эксфолиативного хейлита, в 53% – изменение окраски слизистой оболочки полости рта, в 14,7% – десквамации на языке. Наиболее тяжелые изменения в полости рта (поражение слизистой оболочки полости рта и языка, нарушение вкусовой чувствительности языка) диагностируются у больных с эрозивной ГЭРБ.
8. Комплексное лечение больных ГЭРБ с поражением слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ (ИПП в сочетании с комплексом «местных» лечебных мероприятий), способствует восстановлению целостности слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ, повышению активности

вкусовых рецепторов языка и нормализации пороговых значений вкусовой чувствительности на все виды раздражителей.

9. Применение ингибиторов протонной помпы приводит к быстрому (уже в первые дни терапии) купированию болевого синдрома в грудной клетке, возникшего на фоне ГЭРБ. Назначение ингибиторов протонной помпы может быть использовано в качестве эффективного, неинвазивного и недорогого диагностического теста при дифференциальной диагностике некоронарогенных болей в грудной клетке.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У лиц с тяжелыми и резистентными к стандартным схемам лечения формами бронхиальной астмы необходимо проводить комплексное обследование верхних отделов пищеварительного тракта, с целью выявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.
2. В общетерапевтической практике следует шире использовать контрастное ультразвуковое исследование пищевода как высокоинформативный неинвазивный дополнительный метод первичной диагностики гастроэзофагеальных рефлюксов и грыжи пищеводного отверстия диафрагмы у больных бронхиальной астмой.
3. Для лечения больных с рефлюкс-ассоциированной бронхиальной астмы в комплексную терапию, наряду с противоастматическими препаратами, необходимо включать ингибиторы протонной помпы.
4. Больных с длительным хроническим течением ГЭРБ следует направлять на консультативный осмотр к оториноларингологу и стоматологу для исключения вторичной патологии верхних дыхательных путей, слизистой оболочки полости рта и языка.
5. Больным с хроническим фарингитом, развившимся на фоне ГЭРБ, в качестве основного лечебного средства показано применение ингибиторов протонной помпы.
6. При наличии у пациентов патологических изменений красной каймы губ и мягких тканей полости рта, обусловленных ГЭРБ, помимо комплекса местных лечебных мероприятий необходимо использовать ингибиторы протонной помпы.
7. При ведении больных, страдающих некоронарогенными болями в грудной клетке необходимо включение в схемы терапии ингибиторов протонной

помпы, в том числе и с диагностической целью; при этом целесообразно использование рабепразола как более эффективного в сравнении с омепразолом антисекреторного препарата.

СПИСОК ПЕЧАТНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ

ДИССЕРТАЦИИ

1. Бурков С.Г., Алексеева Е.П., Юренев Г.Л. Эндоскопически негативная и эндоскопически позитивная гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и бронхиальная астма (взаимовлияние, тактика ведения больных).// Атмосфера. Пульмонология и аллергология.- 2005.- № 4 (19).- С. 30-33.
2. Юренев Г.Л., Щерба Е.П., Бурков С.Г. Эндоскопически негативная и позитивная гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у больных, страдающих бронхиальной астмой.// Матер. межвузовской науч. конф., посвящённой 100-летию со дня рождения Академика АМН СССР, профессора А.А.Минха «Актуальные проблемы охраны здоровья населения в современных условиях».- Москва.- 23.09.2004.- С. 34-36.
3. Юренев Г.Л., Маев И.В., Бурков С.Г. Современные подходы к инструментальной диагностике эндоскопически позитивной и негативной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пожилых больных.// Матер. науч. конф., посвящённой 60-летию Победы в Великой Отечественной войне «Здоровье, безопасность и здравоохранение».- Москва.- 2005.- С. 25-27.
4. Бурков С.Г., Бурдина Е.Г., Воскресенская Т.В., Зубрицкая С.А., Никифоров П.А., Юренев Г.Л. Длительная дезагрегантная терапия и состояние слизистой оболочки пищевода.// **Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии и Колопроктологии.**- 2005.- Т. XV, № 5.- Приложение № 26.- Матер. 11-й Российской Гастроэнтерологической Недели, Москва, 10-12 октября 2005 г.- С. 6.
5. Маев И.В., Бурков С.Г., Юренев Г.Л. Неэрозивная рефлюксная болезнь и пищевые продукты.// **Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии и Колопроктологии.**- 2005.- Т. XV, № 5.- Приложение № 26.- Матер. 11-й Российской Гастроэнтерологической Недели, Москва, 10-12 октября 2005 г.- С. 10.

6. Щерба Е.П., Арутюнов А.Г., Атабекова Л.А., Юренев Г.Л., Бурков С.Г. Результаты обследования и лечения пациентов с сочетанным течением бронхиальной астмы и ГЭРБ.// **Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии и Колопроктологии.**- 2005.- Т. XV, № 5.- Приложение № 26.- Матер. 11-й Российской Гастроэнтерологической Недели, Москва, 10-12 октября 2005 г.- С. 17.
7. Бурков С.Г., Юренев Г.Л. Современные возможности терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.// Консилиум провизорум.- 2005.- № 3.- С.4-7.
8. Бурков С.Г., Юренев Г.Л. Ключ к решению задачи лечения кислотозависимых заболеваний.// Консилиум провизорум.- 2005.- № 5.- С.38-39.
9. Маев И.В., Барер Г.М., Бусарова Г.А., Пустовойт Е.В., Поликанова Е.Н., Бурков С.Г., Юренев Г.Л. Стоматологические проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.// **Клиническая медицина.**- 2005.- № 11.- С. 33-38.
10. Арутюнов А.Г., Щерба Е.П., Атабекова Л.А., Гурова Н.Ю., Юренев Г.Л., Свирчев В.В., Бурков С.Г. Диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных бронхиальной астмой.// Матер. науч.-практич. конф., посвящённой 70-летию клинического санатория «Барвиха» УД Президента РФ.- Москва 2005.- С. 17-18.
11. Арутюнов А.Г., Атабекова Л.А., Бурков С.Г., Гурова Н.Ю., Никифоров П.А., Юренев Г.Л., Щерба Е.П. Опыт проведения трансабдоминального ультразвукового исследования пищевода для диагностики его патологии.// Матер. науч.-практич. конф., посвящённой 70-летию клинического санатория «Барвиха» УД Президента РФ.- Москва.- 2005.- С. 28-29.
12. Бурков С.Г., Юренев Г.Л. Комплексная инструментальная диагностика и возможности терапии бронхиальной астмы, ассоциированной с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.// Матер. науч. конф., посвящённой 60-летию образования в МГМСУ кафедры общей гигиены.- Москва.- 8 февраля 2006.- С. 28-30.
13. Юренев Г.Л., Бурков С.Г. Современные подходы к лечению больных, страдающих гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и бронхиальной астмой.// Сб. научных трудов «Актуальные проблемы пульмонологии».- Москва.- 2006.- С. 55-57.

14. Маев И.В., Юренев Г.Л., Бурков С.Г. Возможности неинвазивной диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных бронхиальной астмой.// Сб. науч. трудов «Актуальные проблемы пульмонологии».- Москва.- 2006.- С. 58-60.
15. Арутюнов А.Г., Бурков С.Г., Маев И.В., Сергеева Т.А., Юренев Г.Л., Троль В.Г. Супраэзофагеальные ларингофарингеальные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.// **Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии**.- 2006.- № 3.- С. 28-32.
16. Маев И.В., Бурков С.Г., Антоненко О.М., Юренев Г.Л. Психоэмоциональный профиль больных, страдающих ГЭРБ.// **Известия ВУЗов**. Северо-кавказский регион. Естественные науки.- 2006.- Спецвыпуск. «Актуальные проблемы гастроэнтерологии».- С. 41-43.
17. Маев И.В., Бурков С.Г., Юренев Г.Л., Ханакаева З.К. Клинико-патогенетические варианты поражения верхнего отдела респираторного тракта при ГЭРБ.// **Известия ВУЗов**. Северо-кавказский регион. Естественные науки.- 2006.- Спецвыпуск. «Актуальные проблемы гастроэнтерологии».- С. 43-44.
18. Маев И.В., Бурков С.Г., Юренев Г.Л. Орофарингеальный статус больных, страдающих ГЭРБ.// Матер. 6-ой Восточно-сибирской гастроэнтерологической конф. с международным участием «Клинико-эпидемиологические и этно-экологические проблемы заболеваний органов пищеварения».- Красноярск.- 4-5 мая 2006.- С. 15-16.
19. Алексеева Е.П., Юренев Г.Л., Бурков С.Г. Влияние антисекреторной терапии ГЭРБ на течение бронхиальной астмы. // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга.- 2006.- № 1-2.- Раздел «Матер. 8-го Международ. Славяно-Балтийского науч. форума “Санкт-Петербург – Гастро-2006”».- С. М5.
20. Бурков С.Г., Алексеева Е.П., Атабекова Л.А., Юренев Г.Л. Новые возможности диагностики заболеваний пищевода у больных бронхиальной астмой.// Атмосфера. Пульмонология и аллергология.- 2006.- № 3 (22).- С. 31-34.
21. Маев И.В., Юренев Г.Л., Бурков С.Г. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и патология верхних дыхательных путей.// Матер. межинститут. науч. конф. «Технологии XXI века в профилактике, диагностике и лечении заболеваний», Часть 2.- Москва.- 16 октября 2006.- С. 28-33.

22. Маев И.В., Юренев Г.Л., Бурков С.Г. Боль в груди, как проявление гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: современные подходы к терапии.// Матер. межинститут. науч. конф. «Технологии XXI века в профилактике, диагностике и лечении заболеваний», Часть 2.- Москва.- 16 октября 2006.- С. 23-35.
23. Арутюнов А.Г., Бурков С.Г., Маев И.В., Никифоров П.А., Окоёмов М.Н., Сергеева Т.А., Юренев Г.Л., Троль В.Г., Черезова И.Н. Ларингофарингеальная патология, как проявление гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.// Сб. трудов науч.-практич. конф. «Актуальные вопросы клинической медицины» ФГУ «Объединённая больница с поликлиникой» УД Президента РФ.- Москва.- 18 октября 2006.- Т.1.- С. 190-197.
24. Арутюнов А.Г., Бурков С.Г., Сергеева Т.А., Троль В.Г., Никифоров П.А., Юренев Г.Л., Кутепова С.Ю., Анохина Л.Н., Леонова В.И., Черезова И.Н. Хроническое воспаление гортани и глотки, как вариант проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.// Сб. трудов науч.-практич. конф. «Актуальные вопросы клинической медицины», посвящённой 25-летию ФГУ «Поликлиника № 3» УД Президента РФ.- Москва.- 2006.- С. 36-38.
25. Арутюнов А.Г., Маев И.В., Бурков С.Г., Поликанова Е.Н., Юренев Г.Л. Поражение мягких тканей орофациальной области при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.// Сб. трудов науч.-практич. конф. РГМУ и Клинической больницы ГМУ УД Президента РФ «Актуальные проблемы клинической медицины».- Москва.- 2006.- С. 17.
26. Маев И.В., Бурков С.Г., Сергеева Т.А., Юренев Г.Л., Дичева Д.Т., Троль В.Г., Арутюнов А.Г. Ларингофарингеальные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.// **Медицинский вестник МВД.**– 2006.– № 5 (24).– С. 43-45.
27. Маев И.В., Бурков С.Г., Юренев Г.Л. Особенности клинической картины и терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов пожилого возраста.// **Медицинский вестник МВД.**– 2006.– № 6 (25).– С. 21-26.
28. Маев И.В., Юренев Г.Л., Бурков С.Г., Сергеева Т.А. Бронхолёгочные и орофарингеальные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.// **Consilium medicum гастроэнтерология (Прилож. к журн. Consilium medicum).**– 2006.– № 2. – С. 22-27.

29. Маев И.В., Юренев Г.Л., Бурков С.Г., Самсонов А.А., Задорова М.Г. Внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.// **Терапевтический архив.**– 2007.– № 3.– С. 57-66.
30. Маев И.В., Юренев Г.Л., Бурков С.Г., Вьючнова Е.С. Рабепразоловый тест и сравнительная оценка эффективности курсового лечения рабепразолом у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью с некоронарогенными болями в грудной клетке.// **Клиническая медицина.**– 2007.– № 2.- С. 45-51.
31. Бурков С.Г., Арутюнов А.Т., Алексеева Е.П., Юренев Г.Л. Бронхолёгочная и орофарингеальная патология и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.// **Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.**- 2007.- № 1.- С. 35-41.
32. Маев И.В., Юренев Г.Л., Базикян Э.А., Лукина Г.И., Мухина Е.М. Изменения мягких каней полости рта в практике врачей терапевтов и гастроэнтерологов. // Матер. межинститут. науч. конф. «Безопасность жизнедеятельности и здравоохранение», посвящённой памяти Героя Соц. Труда, академика АМН СССР, проф. Кроткова Ф.Г.- Москва.- 12 апреля 2007.- С. 39-42.
33. Маев И.В., Юренев Г.Л., Базикян Э.А., Лукина Г.И., Мухина Е.М. Стomatологические маски гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: подходы к диагностике и лечебная тактика.// Матер. межинститут. науч. конф. «Безопасность жизнедеятельности и здравоохранение», посвящённой памяти Героя Соц. Труда, академика АМН СССР, проф. Кроткова Ф.Г.- Москва.- 12 апреля 2007.- С. 42-45.
34. Маев И.В., Юренев Г.Л., Бурков С.Г. Хронический фаринго-ларингит и другие поражения верхних дыхательных путей на фоне гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.// Матер. межинститут. науч. конф. «Безопасность жизнедеятельности и здравоохранение», посвящённой памяти Героя Соц. Труда, академика АМН СССР, проф. Кроткова Ф.Г.- Москва.- 12 апреля 2007.- С. 33-37.
35. Юренев Г.Л., Маев И.В., Бурков С.Г., Лебедева Е.Г. Некоронарогенные боли в грудной клетке и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.// Матер. межинститут. науч. конф. «Безопасность жизнедеятельности и здравоохранение», посвящённой памяти Героя Соц. Труда, академика АМН СССР, проф. Кроткова Ф.Г.- Москва.- 12 апреля 2007.- С. 29-33.

36. Маев И.В., Белый П.А., Юренев Г.Л., Лебедева Е.Г. Влияние полиморфизма гена CYP2C19 на эффективность лечения ингибиторами протонной помпы больных неэрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.// Матер. межинститут. науч. конф. «Безопасность жизнедеятельности и здравоохранение», посвящённой памяти Героя Соц. Труда, академика АМН СССР, проф. Кроткова Ф.Г.- Москва.- 12 апреля 2007.- С. 37-39.
37. Юренев Г.Л. Кардиальные маски гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: подходы к диагностике.// Матер. 7-ой Восточно-сибирской гастроэнтерологической конф. с международным участием «Клинико-эпидемиологические и этно-экологические проблемы заболеваний органов пищеварения».- Красноярск.- 3-4 мая 2007.- С. 5-14.
38. Юренев Г.Л. Особенности терапии при сочетании бронхиальной астмы и ГЭРБ.// **Известия ВУЗов**. Северо-кавказский регион. Естественные науки.- 2007.- Спецвыпуск. «Проблемы гастроэнтерологии Юга России».- С. 82-83.
39. Арутюнов А.Г., Бурков С.Г., Троль В.Г., Сергеева Т.А., Черезова И.Н., Юренев Г.Л., Никифоров П.А. Отоларингологический статус больных, страдающих гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.// Матер. 6 съезда Научного общества гастроэнтерологов России.- М.: Анахарсис, 2006.- С. 25.
40. Бурков С.Г., Алексеева Е.П., Юренев Г.Л., Арутюнов А.Т. Клиническое течение, диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, ассоциированной с бронхиальной астмой.// Фарматека.- 2007.- № 6.- С. 38-43.

Библиотека литературы по функциональной гастроэнтерологии:

www.gastroscan.ru/literature/