

На правах рукописи

ОНУЧИНА

Елена Владимировна

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, ФАКТОРЫ РИСКА И ЭФФЕКТИВНОСТЬ  
ЛЕЧЕНИЯ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ У ЛИЦ  
ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

14.01.04 – внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Красноярск 2011

Работа выполнена в ГОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» и УРАМН НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, г. Красноярск

**Научный консультант:**

доктор медицинских наук,  
профессор

Владислав Владимирович Цуканов

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук,  
профессор

Алексей Андреевич Самсонов

доктор медицинских наук,  
профессор

Юрий Анатольевич Терещенко

доктор медицинских наук,  
профессор

Ирина Николаевна Григорьева

**Ведущая организация:** ГОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», г. Томск

Защита состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2011 г. в «\_\_\_» часов на заседании совета по защите докторских и кандидатских диссертаций Д 208.037.01 при ГОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого» Минздравсоцразвития РФ, по адресу: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ГОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздравсоцразвития РФ

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2011 г.

Ученый секретарь совета по защите  
докторских и кандидатских диссертаций  
кандидат медицинских наук, доцент

Штарик С.Ю.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

### Актуальность темы

В настоящее время ГЭРБ рассматривают как социально значимую патологию, что обусловлено высоким уровнем ее распространенности и все возрастающим экономическим бременем [Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., 2000; Маев И.В., Балашова Н.И., 2003; Hershcovici T., Fass R., 2010]. В странах Западной Европы и Северной Америки частота ГЭРБ достигает 20-27%, Юго-Восточной Азии - 2,3-10,5% [Dent J., et al., 2005]. В России этот показатель соответствует 13,3% [Лазебник Л.Б., и др., 2009]. Уже сейчас стоимость медицинского обслуживания больных ГЭРБ в связи с ее осложнениями и влиянием на болезни других систем органов в два раза выше, чем у больных без ГЭРБ [Jayadevappa R., et al., 2008].

Результаты недавних эпидемиологических исследований однозначно свидетельствуют о том, что регистрирующиеся в последние годы эпидемические тренды роста числа случаев и тяжести заболевания наиболее заметны в старших возрастных группах. Так, за семилетний период эрозивные эзофагиты у лиц в возрасте от 40 до 49 лет стали диагностировать в 2,6 раза, 50-59 лет - в 3,1 раза, старше 60 лет – в 4,3 раза чаще [Lien H.C., et al., 2009]. Если в 1994-2006 г.г. заболеваемость ПБ в возрастной группе 21-30 лет возросла до 2 на 100000 населения, то в группе 61-70 лет она достигла пикового уровня - 31 на 100000 [Corley D.A., et al., 2009].

В России проживает свыше 26 миллионов пожилых граждан, что составляет около 18% общей численности населения. Динамика их удельного веса, согласно отечественным и мировым данным, имеет устойчивую тенденцию к росту. К 2015 году количество жителей планеты старше 60 лет существенно превысит 1 миллиард человек [Ворошилова И.И. и др., 2009]. Учитывая прогрессивное повышение доли геронтов в общей популяции, ГЭРБ в старших возрастных группах перерастает в крупную проблему современной гастроэнтерологии. Однако на фоне тысяч ежегодных публикаций число исследований, проведенных именно у лиц пожилого возраста, исчисляется единицами [Fass R., et al., 2000; Pilotto A., et al., 2006; Машарова А.А., Бордин Д.С., 2007]. Их в большинстве случаев отличает фрагментарность, небольшая выборка, частое отсутствие групп сравнения. Дискуссионными являются практически все аспекты заболевания. Более того, ни в одном из представленных исследований не анализировалась вся совокупность выделенных недавними международными консенсусами форм ГЭРБ [Vakil N., et al., 2006; Modlin I.M., et al., 2009]. Мало изучены факторы риска развития

заболевания в старших возрастных группах. В какой мере они могут повлиять на возникновение у пожилого больного НЭРБ, ЭРБ или ПБ до сих пор остается неясным. Влияние возраста на появление внепищеводных синдромов ГЭРБ расценивается неоднозначно. Richter J.E. (2000) считает их более характерными для лиц старше 60 лет. Мнение Garscia-Compean D., et al., (2000) противоположно.

Возрастной аспект морфологической диагностики ГЭРБ практически не изучен и не менее дискуссионен [Aste H., et al., 1999; Гончаренко А.Ю., и др., 2005]. Крайне запутан вопрос о влиянии инфекции *H.pylori* на ГЭРБ в целом, и в старших возрастных группах, в частности [Haruma K., et al., 2000; Miyamoto M, et al. 2008]. Характер патологических изменений в слизистой желудка у пожилых больных ГЭРБ изучен недостаточно. В современной литературе отсутствуют прямые сопоставления структурных изменений в слизистой пищевода и желудка при разных формах ГЭРБ в старших возрастных группах.

Имеются лишь отдельные исследования по особенностям применения Н<sub>2</sub>ГБ и ИПП у пожилых пациентов ГЭРБ [DeVault K.R., et al., 2007; Pilotto A., et al., 2007]. Информации о назначении других групп препаратов, а также общей концепции инициального и поддерживающего лечения ГЭРБ в старших возрастных группах в условиях продолжающейся терапии заболеваний других систем органов до сих пор нет. Отсутствуют отечественные данные об эффективности оказания медицинской помощи пожилым больным ГЭРБ в обычной врачебной практике, качестве жизни и приверженности пожилых пациентов к лечению.

Значительное количество открытых вопросов по проблеме ГЭРБ у лиц пожилого возраста предопределило наш интерес. Очевидно, что ее решение требует комплексного подхода.

**Цель исследования:** изучить клинические проявления, факторы риска и эффективность лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у лиц пожилого возраста.

**Задачи исследования:**

1. Определить частоту НЭРБ, ЭРБ, ПБ, их осложнений и распределение типичных клинических симптомов при данной патологии у пожилых больных в сравнении с пациентами зрелого возраста.
2. Выявить факторы риска типичных клинических симптомов ГЭРБ у пожилых больных в сравнении с пациентами зрелого возраста.
3. Установить особенности действия факторов риска НЭРБ, ЭРБ, ПБ у пожилых больных в сравнении с пациентами зрелого возраста.
4. Определить частоту, клинические проявления, факторы риска внепищеводных симптомов ГЭРБ у пожилых больных в сравнении с пациентами зрелого возраста.
5. Выделить в ходе проспективного наблюдения факторы, обуславливающие прогрессирование заболевания у пожилых больных

ГЭРБ. Разработать математическую модель прогнозирования течения патологии.

6. Исследовать морфологические изменения в слизистой оболочке дистального отдела пищевода, антрального и фундального отделов желудка у больных ГЭРБ пожилого и зрелого возраста.
7. Оценить качество оказания медицинской помощи пожилым больным ГЭРБ в обычной врачебной практике, качество жизни и комплаентность пожилых больных к медикаментозной терапии. Выполнить проспективное рандомизированное исследование эффективности и переносимости некоторых современных схем для проведения инициальной и поддерживающей терапии заболевания у пожилых больных.

### **Научная новизна.**

На основании исследования большого клинического материала в условиях сопоставления данных больных разных возрастных групп определены особенности клинической симптоматики и факторов риска НЭРБ, ЭРБ, ПБ; пищеводных и внепищеводных синдромов заболевания у пожилых больных.

В ходе проведения наблюдения за когортой пожилых больных ГЭРБ со средним периодом  $4,8 \pm 1,2$  лет установлено прогрессирующее течение заболевания. На основании выделенных факторов отрицательной динамики ГЭРБ впервые разработаны отдельные модели прогнозирования риска неблагоприятного течения патологии у пожилых больных с типичным симптомокомплексом и наличием внепищеводных синдромов, основанные на оригинальных математических формулах.

Показана взаимосвязь структуры слизистой оболочки дистального отдела пищевода, антрального и фундального отделов желудка у пожилых больных ГЭРБ. Выявлены особенности распределения частоты и степени колонизации *H. pylori* слизистой оболочки в антральном отделе желудка при различных клинических формах ГЭРБ.

Обнаружена недостаточность знаний врачей амбулаторно-поликлинического звена об особенностях течения ГЭРБ у лиц пожилого возраста, а также значительное снижение качества жизни и крайне низкий уровень комплаентности пожилых больных к медикаментозной терапии ГЭРБ.

Разработаны и апробированы схемы комплексного инициального и поддерживающего терапевтического ведения пожилых больных ГЭРБ. Установлено положительное влияние «Школы для больных ГЭРБ» на комплаентность и качество жизни пожилых больных.

### **Практическая значимость.**

Полученные в результате исследования данные о клинических особенностях и факторах риска различных форм ГЭРБ в старшей возрастной группе являются основой для разработки дифференцированного подхода к диагностическим и лечебным мероприятиям у каждой категории больных.

Возможность прогнозирования неблагоприятного течения заболевания позволяет своевременно выявлять таких лиц и создает условия для модификации факторов риска путем формирования индивидуального комплекса профилактических мероприятий у конкретного больного.

Выявленные в работе данные о качестве оказания медицинской помощи и комплаентности пациентов необходимы для оптимизации диспансерного наблюдения за больными ГЭРБ пожилого возраста.

Выполнена оценка различных схем для инициального и поддерживающего лечения клинических форм ГЭРБ у пожилых больных.

**Внедрение результатов работы.** Материалы работы используются в клинической, научной и педагогической деятельности на кафедрах пропедевтики внутренних болезней ИГМУ, геронтологии и гериатрии ИГИУВа, УРАМН НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН. Результаты исследования и практические рекомендации внедрены в работу МУЗ КБ № 1, МУЗ КГВВ в г. Иркутске, МУЗ РКБ в г. Улан-Удэ, МУЗ ККБ в г. Чите.

**Положения, выносимые на защиту:**

1. Симптоматика, структура, частота осложнений пищеводных синдромов, частота и структура внепищеводных синдромов, а также их факторы риска имеют выраженные отличия у пожилых больных в сравнении с пациентами зрелого возраста.
2. У половины пожилых больных ГЭРБ с исходным отсутствием эндоскопических изменений пятилетнее проспективное наблюдение позволило обнаружить прогрессирование патологии с развитием эрозий и пищевода Барретта. Ведущим фактором риска прогрессирования ГЭРБ явилось отсутствие поддерживающей терапии ИПП.
3. Структура слизистой оболочки антрального, фундального отделов желудка и дистального отдела пищевода, частота обнаружения *H.pylori* значительно отличаются у больных ГЭРБ пожилого и зрелого возраста.
4. Пятилетнее проспективное исследование установило, что поддерживающая терапия ИПП не сопровождается отчетливыми побочными явлениями и позволяет добиться контроля над симптомами у пожилых больных ГЭРБ. Длительная комбинированная терапия ИПП и УДХК повышает вероятность сохранения клинико-эндоскопической ремиссии у больных с эрозивной формой заболевания и предотвращает дальнейшую прогрессию пищевода Барретта.

**Личное участие автора в получении результатов.** Автором выполнен весь объем клинических и большая часть инструментальных исследований, сформирована база данных, произведена статистическая обработка полученных результатов, подготовлены и оформлены тезисы и статьи, заявки на изобретения, написана диссертация.

**Апробация работы.** Основные положения диссертации представлены и обсуждены на областных научно-практических конференциях «Актуальные

проблемы гастроэнтерологии» (Иркутск, 2005-2010); XII Symposium Russia-Japan Medical Exchange (Красноярск, 2005); 6-10-й Восточно-Сибирских гастроэнтерологических конференциях с международным участием «Клинико - эпидемиологические и этно - экологические проблемы заболеваний органов пищеварения» (Красноярск, 2006-2008; Иркутск, 2009; Абакан, 2010); 8-й Международной Российско-Монгольской научной конференции (Иркутск, 2007); 11-13-й международных научно-практических конференциях «Пожилой больной. Качество жизни» (Москва, 2006-2008); 11-м, 12-м Международном Славяно-Балтийском научном форуме «Санкт-Петербург-Гастро», (Санкт-Петербург, 2009, 2010); X Съезде Научного общества гастроэнтерологов России (Москва, 2010); 13-16-х Российских Гастроэнтерологических неделях (Москва, 2007-2010); XXI, XXII International Workshop on Helicobacter and related bacteria in chronic digestive inflammation. (Riga, 2008; Porto, 2009).

**Публикации.** По теме диссертационного исследования опубликовано 43 работы, из них 10 статей в журналах, рекомендованных ВАК России. Получены положительные решения на выдачу патента РФ от 18.05.2010 г. по заявке №2009129118 и от 3.11.2010 по заявке № 2009123544.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 309 страницах. Текстовая часть состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 7 глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов и практических рекомендаций. Работа проиллюстрирована 94 таблицами, 32 рисунками, 5 клиническими примерами. Указатель литературы содержит 506 источников, из них 38 работ отечественных и 468 зарубежных авторов.

### **Материалы и методы исследования**

Работа выполнена за период с 2002 по 2008 г.г. на базах МУЗ Клинический Госпиталь Ветеранов Войн и МУЗ Клиническая больница №1 г. Иркутска, УРАМН НИИ МПС СО РАМН г. Красноярск.

1. **Клинические исследования.** Все этапы клинических исследований проводились с соблюдением этических принципов, изложенных в Хельсинской декларации. Согласно ее положениям, каждый больной получал подробную информацию о проводимом исследовании и подписывал информированное согласие. Мониторинг исследования осуществлялся Локальными этическими комитетами «МУЗ Клинического Госпиталя Ветеранов Войн» и ГОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» г. Иркутска; УРАМН НИИ МПС СО РАМН г. Красноярск.

**На первом этапе проведено аналитическое поперечное исследование 1100 последовательных стационарных больных ГЭРБ в возрасте от 60 до 75**

лет, средний возраст  $69,0 \pm 5,9$  лет. Среди них мужчин - 397 (36,1%), женщин - 703 (63,9%). Средняя длительность заболевания составила 3,23 лет.

Группы сравнения составили: первая – 104 стационарных больных терапевтического отделения, отобранные случайным образом, без клинических, эндоскопических и морфологических признаков ГЭРБ в возрасте от 61 до 75 лет, средний возраст  $69,9 \pm 4,7$  года. Из них мужчин - 36 (34,6%), женщин - 68 (65,4%). Ко второй группе сравнения отнесли 453 последовательных стационарных больных ГЭРБ в возрасте от 36 до 60 лет, средний возраст  $45,6 \pm 9,4$  года ( $p=0,0001$ ). Из них мужчин - 279 (61,6%), женщин - 174 (38,4%),  $p=0,00001$ . Средняя длительность заболевания составила 3,11 лет.

*Критерии включения:* наличие любой формы ГЭРБ и ее осложнений.

*Критерии исключения:* термические, химические, механические, инфекционные эзофагиты, иные заболевания пищевода, создающие препятствия для проведения эндоскопического исследования, оперативные вмешательства на органах ЖКТ (кроме холецистэктомии, эндоскопической полипэктомии, аппендэктомии), язвенная болезнь желудка и ДПК в фазе обострения, ВРВП при синдроме портальной гипертензии, злокачественные новообразования и тяжелое поражение любой системы органов, выраженные мнестико-интеллектуальные расстройства, отказ от проведения ЭГДС.

**На втором этапе в ходе проспективного продольного исследования когорты** из 950 пожилых больных ГЭРБ со средним периодом наблюдения  $4,8 \pm 1,2$  года изучали закономерности прогрессирования заболевания. Завершили исследование 891 больной, 59 больных выбыли по причине декомпенсации сопутствующей патологии других систем органов (32 случая) и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (27 случаев). Полнота отслеживания составила 93,8%.

Диагностику ГЭРБ осуществляли на основании рекомендаций Монреальского консенсуса [Vakil N., et al., 2006]. Обследование начинали с детального расспроса больных для выяснения типичных пищеводных (изжога, отрыжка, ретростернальная боль, одинофагия, дисфагия) и внепищеводных жалоб (хронический кашель, ЛОР-симптомы (першение, боль, ком в горле), кардиалгии, перебои в работе сердца). Дополнительно выявляли симптомы функциональной диспепсии - эпигастральную боль (синдром эпигастральной боли - ЭБС) и чувство раннего насыщения и/или тяжесть, распирание в эпигастрии (постпрандиальный дистресс-синдром - ППД); синдрома раздраженного кишечника – запоры (СРК с запорами) и диарею (СРК с диареей). При этом диагностику проявлений функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника выполняли с позиций Римских критериев III [Drossman D.A., 2006]. Частоту и выраженность всех групп симптомов оценивали по 5-бальной шкале Likert [Heikkilä S., 2002]. Производили сбор анамнестических данных, сопоставляя полученные сведения с данными в имеющейся медицинской документации: амбулаторной карте и выписках из



историй болезни. Клиническую симптоматику регистрировали в специальных анкетах [Locke G.R., et al., 1994].

Физикальное обследование больных включало антропометрию с измерением роста (см), веса (кг), подсчета ИМТ по Кетле ( $\text{кг}/\text{м}^2$ ) и измерения окружности талии (см). При этом в соответствии с рекомендациями экспертов ВНОК по диагностике и лечению метаболического синдрома (2009) ИМТ 18,5-24,9  $\text{кг}/\text{м}^2$  констатировали как нормальный, 25,0-29,9  $\text{кг}/\text{м}^2$  - избыточная масса тела, выше 30  $\text{кг}/\text{м}^2$  - ожирение; при окружности талии более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин диагностировали абдоминальный тип ожирения.

В соответствии с Российскими клиническими рекомендациями по ХОБЛ (2007) для оценки интенсивности табакокурения использовали показатель - пачко/лет, который был рассчитан по формуле: количество сигарет, выкуриваемых в день умноженное на стаж курения в годах, деленное на 20. Изучение интенсивности употребления алкоголя было проведено по рекомендациям Ю. П. Лисицына, Н. Я. Копыт (1983).

Диагностику внепищеводных проявлений начинали с эмпирической терапии ИПП (стандартная доза дважды в день) [Gasiorska A, Fass R., 2008]. Больные, не ответившие на пробное лечение, из группы исключались. Для дальнейшей верификации внепищеводных проявлений по показаниям использовали: в покое и стресс (при переносимости физической нагрузки) ЭКГ и ЭхоЭКГ, ХМ ЭКГ, МСКТ сердца и сосудов, коронарную ангиографию, рентгеноскопию органов грудной клетки, спирографию, пробу с бронхолитиками, фиброларингоскопию, консультации пульмонолога, кардиолога, оториноларинголога, стоматолога. При этом диагноз ИБС был установлен на основании Российских рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению стабильной стенокардии II пересмотра (2008). БА диагностировали в соответствии с критериями GINA (2007), ХОБЛ - на основании Российских клинических рекомендаций по ХОБЛ (2007).

Всем включенным в исследование больным было проведено эндоскопическое исследование верхних отделов ЖКТ методом ЭФГДС. По показаниям для верификации ПБ применяли уточняющие методики – хромоэндоскопию и эндоскопию с увеличением. Степень повреждения слизистой пищевода оценивали по модифицированной версии Лос-Анджелесской классификации [Lundell L.R., et al., 1999]. [Суточное внутрижелудочное и внутрипищеводное рН-мониторирование](#) производили с помощью прибора «Гастроскан-24» (ГНПП «Исток-система», Россия) с оценкой общего % времени с рН менее 1,2 в теле желудка, общего % времени с рН менее 4 в дистальном отделе пищевода, общего числа рефлюксов, числа щелочных рефлюксов, числа рефлюксов продолжительностью более 5 минут, максимальной продолжительности рефлюксов (в минутах), индекса De Meester.

Всем включенным в исследование больным выполнили УЗИ органов брюшной полости, по показаниям - полипозиционную рентгеноскопию

пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки. Для исключения органической патологии толстого кишечника осуществляли фиброколоноскопию и ирригоскопию. Путем прицельного осмотра сфинктера Одди при ЭФГДС, УЗИ с пробным завтраком и минутированного дуоденального зондирования оценивали состояние желчевыводящих путей. Дуоденогастральный рефлюкс был подтвержден в ходе проведения ЭФГДС и полипозиционной рентгеноскопии при забросе содержимого из двенадцатиперстной кишки в желудок. Вторичный короткий пищевод устанавливали при уменьшении расстояния от передних резцов до кардии менее 36 см и отсутствии такового в архивных заключениях ЭФГДС.

В период проведения первого и второго этапов исследования были также выполнены сравнительные рандомизированные проспективные подисследования в параллельных группах эффективности различных методов терапевтического ведения пожилых больных ГЭРБ. В каждом из них все больные, соответствовавшие критериям включения, методом «закрытых конвертов» случайным образом были разделены на группы сравнения. Оценка фармакотерапии проводилась по динамике клинических данных, эндоскопических и морфологических показателей.

**В исследование по сравнению различных ИПП для инициальной терапии** вошли 120 больных ГЭРБ пожилого возраста. 60 больных первой группы получали эзомепразол в дозе 40 мг/сут, второй - омепразол в дозе 40 мг/сут. В ходе исследования оценивали частоту и выраженность пищеводных жалоб исходно, на 3, 7, 28 дни исследования. ЭФГДС проводили исходно, на 4 и 8 неделе исследования. Общая длительность исследования составила 8 недель. Из 60 больных в первой группе завершили исследование согласно протоколу -59 лиц (98,3%), во второй 57 человек (95%).

**В исследование по сравнению альгинатных и антацидных препаратов для ранней симптоматической терапии ГЭРБ** вошли 60 больных «А» степени ЭРБ пожилого возраста. 30 больных первой группы получали 3 раза в день: альгинатный препарат в дозе 10 мл. 30 больных второй группы принимали 3 раза в день: алюмомагниевого антацидного препарата в дозе 1 пакетик. В ходе исследования по 5 бальной шкале Likert оценивали частоту и выраженность типичных пищеводных, внепищеводных жалоб, симптомов функциональной диспепсии. Указанные проявления фиксировали исходно, на 3 и 7 дни исследования. Продолжительность исследования составила 7 дней. После его завершения больным были назначены стандартные дозы ИПП. В обеих группах завершили исследование согласно протоколу 30 больных (100%).

**В исследование по сравнению различных препаратов ИПП и режимов их приема для поддерживающей терапии** вошли 891 пожилой больной. Поддерживающая терапия была рекомендована всем больным с достигнутой клинико-эндоскопической ремиссией на этапе инициальной

терапии. Из них в дальнейшем 453 пациентов принимали ИПП (в средних дозах при отсутствии ПБ - омепразол 20 мг/сут -188 человек, лансопразол 30 мг/сут – 101 лиц, пантопразол 20 мг/сут – 89 больных, эзомепразол 20 мг/сут – 73 человек, рабепразол 10 мг/сут - 2 пациентов). При этом в режиме «по требованию» ИПП принимали 271 больных, ежедневном режиме - 182 лиц. Не принимали поддерживающую терапию ИПП - 438 больных. В ходе исследования исходно и по истечении среднего срока наблюдения  $4,8\pm 1,2$  года были оценены наличие клиническо-эндоскопической ремиссии и комплаентность больных.

**В исследование по применению препарата УДХК для медикаментозной терапии ПБ** со средним сроком наблюдения  $4,8\pm 1,2$  года вошли 62 пожилых больных. 31 больной первой группы принимал омепразол в дозе 40 мг/сут, второй – сочетали те же дозы омепразола с приемом препарата УДХК в средней дозе 10 мг/кг/сут. Исходно и при повторном исследовании оценивали частоту и выраженность пищеводных и внепищеводных жалоб, симптомов функциональной диспепсии, эндоскопическую и морфологическую картину в области пищеводно-желудочного перехода и нижней трети пищевода. Подтверждение или исключение диагноза ПБ при повторном исследовании было произведено только после двухкратного эндоскопического исследования верхних отделов ЖКТ для забора биопсийного материала и последующего анализа биоптатов патоморфологами из разных лечебных учреждений. Завершили исследование все включенные в него пациенты.

**Оценку влияния эрадикационной терапии на течение ГЭРБ через  $4,8\pm 1,2$  года** произвели у 554 больных с верифицированной двумя методами инфекцией *H. pylori*. Из них у 375 (81,5%) больных излеченных от инфекции *H. pylori*, 85 больных, не вылеченных, и 94 больных, которым эрадикационная терапия не проводилась. **Оценку эффективности различных схем эрадикационной терапии** выполнили у 60 больных ЭРБ. 30 больных первой группы получали омепразол 20 мг, кларитромицин 500 мг и амоксициллин 1000 мг дважды в день в течение 10 дней, второй - эзомепразол 20мг, Де-нол 240 мг, амоксициллин 1000 мг дважды в день в течение 10 дней. Контроль эрадикации осуществляли на 6-8 неделях исследования. Завершили исследование все включенные в него больные.

**Влияние «Школы для больных ГЭРБ»** на качество жизни и комплаентность к медикаментозной терапии оценивали в два этапа: на 8 неделе исследования по окончанию курсового лечения у 60 больных ЭРБ, посетивших занятия и 60 больных ЭРБ, не посещавших занятия; через  $4,8\pm 1,2$  года у 56 больных ЭРБ, посещавших занятия и получавших поддерживающее лечение, у 56 больных ЭРБ, не посещавших занятия и получавших поддерживающее лечение, и у 45 больных ЭРБ, не посещавших занятия и не получавших поддерживающее лечение. Оценку качества жизни больных выполняли по общему опроснику SF-36 [Ware J.E., et al., 1993].

**2. Морфологические исследования** с биопсией слизистой дистального отдела пищевода, антрального и фундального отделов желудка были выполнены 328 больным ГЭРБ пожилого возраста, 244 больным ГЭРБ зрелого возраста, 104 пожилым и 78 пациентам зрелого возраста без ГЭРБ, не получавшим ранее эрадикационную терапию. Прицельную биопсию слизистой оболочки пищевода, антрального и фундального отделов желудка осуществляли во время ЭФГДС до начала терапии ИПП.

**Морфологическое исследования СО пищевода.** Забор биопсийного материала в пищеводе производили из зоны пищеводно-желудочного перехода, а также на 2 и 4 см выше нее. ПБ верифицировали путем гистологического исследования биоптатов, полученных методом четырехквadrантной биопсии с интервалом в 2 см, а также из отдельных очагов измененной слизистой [Tytgat G.N., 1995]. В биоптатах СО пищевода были исследованы частота и выраженность ГБС, УС, внутриэпителиальной клеточной инфильтрации, КМ, ДЛС и ДТС. При этом под ГБС понимали увеличение базального слоя более 15% от общей толщины эпителиального пласта, УС - удлинение сосочков более 67% общей толщины эпителиального пласта [Ismail-Beigi F., et al., 1970]. Степень внутриэпителиальной клеточной инфильтрации оценивали по числу в поле зрения нейтрофилов и эозинофилов: слабая (1-2 в поле зрения), умеренная (3-10), выраженная (более 10) [Bowrey D J, et al., 2003].

**Морфологические исследования СО желудка.** Для оценки морфологических изменений слизистой оболочки желудка забирали по два биоптата из антрального отдела и тела (по большой и малой кривизне), один из угла желудка. Для их анализа использовали Хьюстонский пересмотр Сиднейской системы исследования хронического гастрита при помощи визуально-аналоговой шкалы для полуколичественного определения выраженности воспаления, активности процесса, наличия атрофии, кишечной метаплазии и дисплазии [Dixon M.F, et al., 1996]. Диагностику инфекции *H. pylori* в соответствии с рекомендациями Российской группы по изучению *H. pylori* осуществляли гистологическим методом и быстрым уреазным тестом [Лапина Т.Л., 1999]. Гистологический метод был применен для определения *H. pylori* в биоптатах слизистой из антрального отдела желудка при помощи световой микроскопии после окраски по Гимзе. При этом регистрировали три степени обсемененности *H. pylori*.

**3. Оценку эффективности оказания медицинской помощи** выполнили путем анкетирования 48 терапевтов из поликлиник и общетерапевтических стационаров; анализа отчетной документации за год одного из терапевтических участков крупной поликлиники, терапевтического и гастроэнтерологического отделений одной из КБ г. Иркутска.

**4. Статистическую обработку результатов исследования** осуществили при помощи пакета прикладных программ Statistica 6.0 и Microsoft Excel 2003. Количественные данные были представлены в виде  $M \pm SD$ , где  $M$  - выборочное

среднее, SD (standard deviation) – стандартное отклонение. Их сравнение проводили с помощью U-теста Mann-Whitney. Качественные переменные представляли процентными долями и сравнивали с помощью критерия  $\chi^2$ . Корреляционный анализ выполняли с вычислением коэффициентов линейной корреляции Пирсона (r) и ранговой корреляции Спирмана (R). В модели логистической регрессии определяли отношение шансов (OR) и доверительный интервал (CI). С использованием дискриминантного анализа производили отбор информативных признаков, получение решающих правил в виде линейных классификационных функций (ЛКФ) и канонических линейных дискриминантных функций (КЛДФ) с оценкой Wilks'  $\Lambda$  (лямбда Уилксона), квадрата расстояний Mahalanobis и % правильности распознавания. Для оценки эффективности медикаментозных вмешательств рассчитывали ЧБНЛ (число больных, которых необходимо лечить определенным методом в течение определенного времени, чтобы достичь определенного благоприятного результата). Методики расчёта показателей соответствовали изложенным в руководствах по математической статистике для медико-биологических исследований [Флетчер Р., 1998; Юнкеров В.И., Григорьев С.Г., 2002; Пэтри А., Сэбин К., 2003; Алферова М.А., с соавт., 2005]. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

### СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Структура патологии у пожилых больных ГЭРБ значительно отличалась от аналогичных показателей у пациентов зрелого возраста. У пожилых больных доля эрозивных эзофагитов была в 1,2 раза ниже ( $p=0,02$ ), а ПБ - в 3,4 раза выше ( $p < 0,001$ ) по сравнению с пациентами зрелого возраста. Следует отметить, что удельный «CD» степеням Лос-Анджелеса составил 12,3% ( $p=0,003$ ) пре-

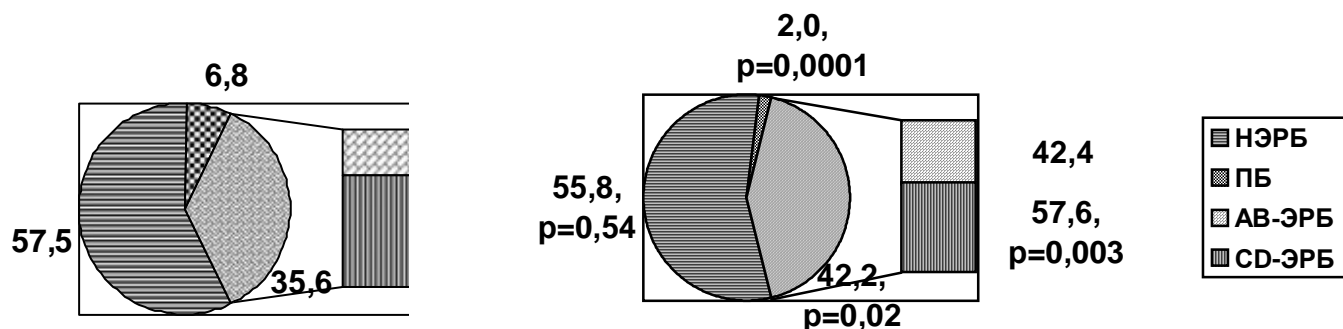


Рисунок 1. Структура ]

Общее число осложнений у пожилых больных ГЭРБ достигло 14,5%, что было в 2,5 раза выше, чем у пациентов ГЭРБ зрелого возраста (ОШ 2,77; ДИ: 1,60-3,94,  $p < 0,001$ ). Осложненное течение заболевания статистически значимо чаще диагностировали у пожилых больных НЭРБ и ЭРБ по сравнению с больными зрелого возраста из аналогичных групп (рис. 2).

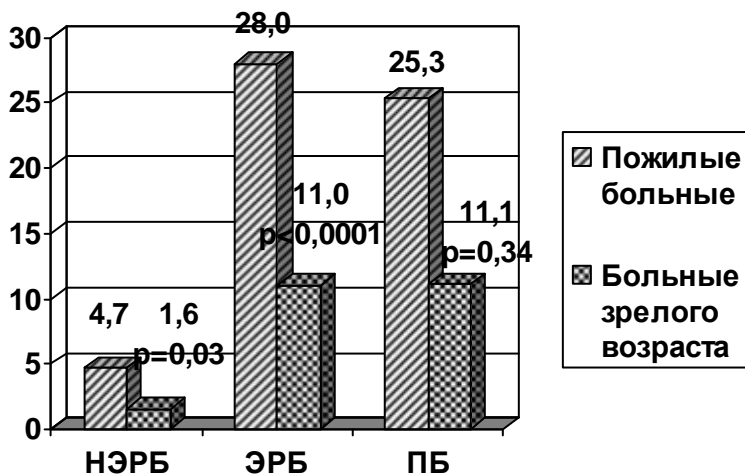


Рисунок 2. Частота осложненных форм у пожилых больных ГЭРБ и больных ГЭРБ зрелого возраста (%)

Частота изжоги среди пожилых больных ЭРБ и ПБ была в 1,3-1,6 раза ниже, а частота отрыжки в 2,3-1,4 раза выше, чем у пациентов зрелого возраста (рис.3). Согласно нашим наблюдениям, в 33,2% случаев ЭРБ и 38,7% ПБ в старшей возрастной группе протекали при полном отсутствии типичных пищеводных симптомов.

а)

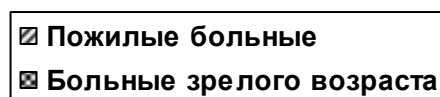
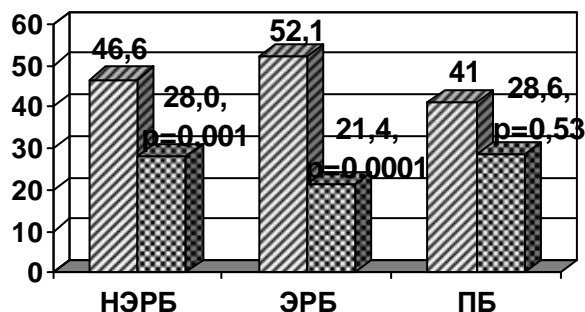
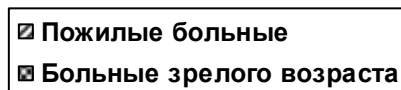
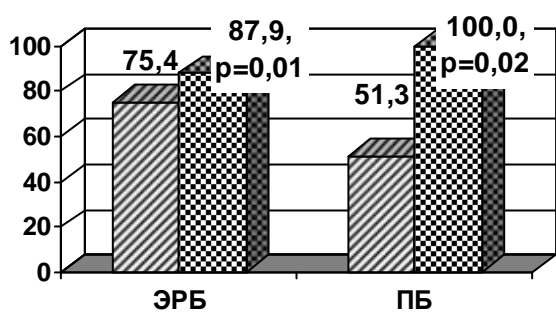


Рисунок 3. Частота изжоги (а) и отрыжки (б) у больных НЭРБ, ЭРБ и ПБ пожилого и зрелого возраста (%)

Отражением единства патогенетических механизмов явилась установленная только у пожилых больных ассоциация изжоги с жалобами на отрыжку, ретростермальную боль и одинофагию. Тогда как, у больных зрелого возраста подобная закономерность не наблюдалась (рис. 4). Между тем, выраженность изжоги ( $3,5 \pm 0,9$  балла против  $2,8 \pm 0,9$  баллов), ретростеральной боли ( $3,5 \pm 1,1$  балла против  $2,5 \pm 0,8$  баллов) и одинофагии ( $3,2 \pm 1,5$  балла против  $2,3 \pm 0,9$  баллов, все  $p=0,0001$ ) превышали таковые в старшей возрастной группе, иллюстрируя инволютивное снижение висцеральной чувствительности.

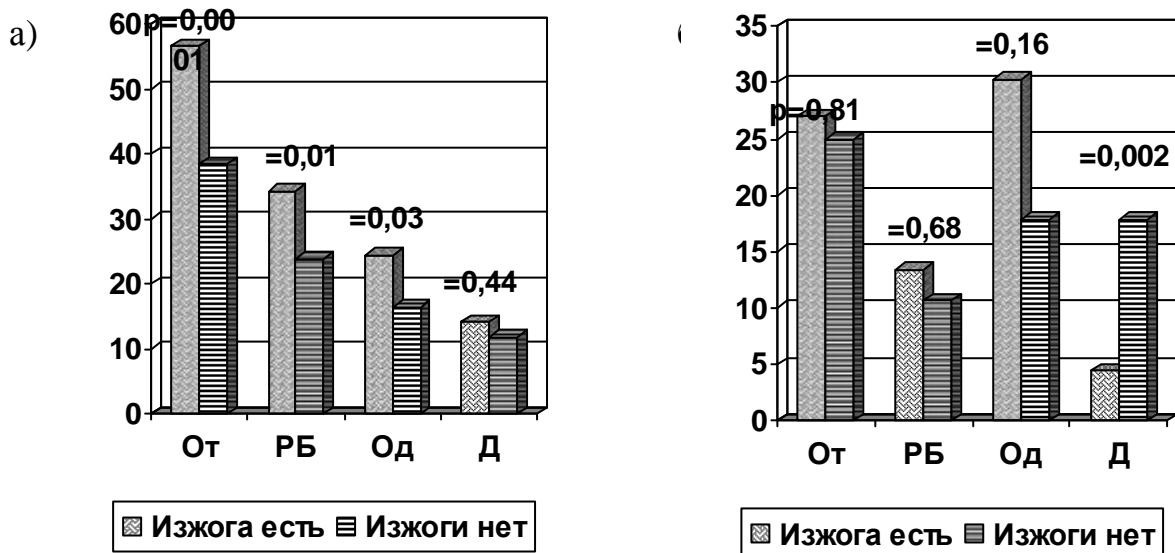


Рисунок 4. Частота пищеводных симптомов у больных с изжогой пожилого (а) и зрелого (б) возраста

При проведении 24-часовой внутрижелудочной и внутривисцеральной рН-метрии нами были установлены ключевые различия по следующим показателям. В старшей возрастной группе число больных с щелочными рефлюксами было в 4,6 раз выше, чем в группе зрелого возраста. Тогда как, у последних - доля лиц с рН менее 1,2 в теле желудка и менее 4,0 в дистальном отделе пищевода в 5,5 и 2,0 раза превышали таковые у пожилых больных ГЭРБ (рис. 5).

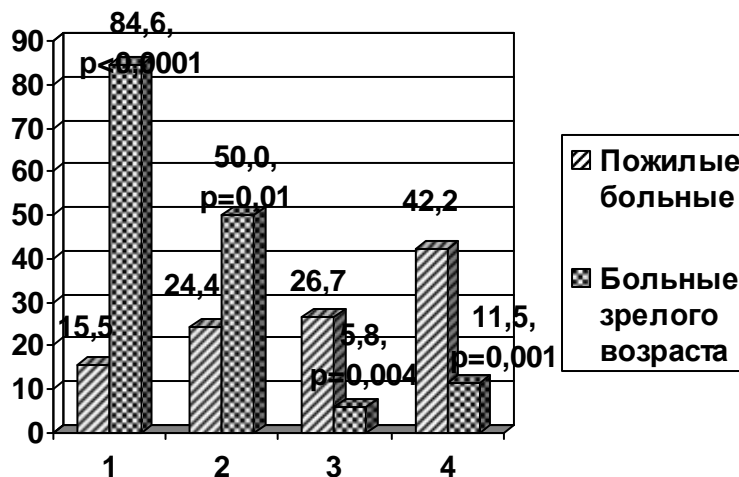


Рисунок 5. Показатели 24-часовой внутрижелудочной и внутрипищеводной рН-метрии у больных ГЭРБ пожилого и зрелого возраста (%). Примечание: 1. Доля больных с рН <1,2 в теле желудка. 2. Общее время с рН < 4 в пищеводе. 3. Доля больных с щелочными рефлюксами. 4. Доля больных с рефлюксами продолжительностью >5 мин

Полученные результаты позволяют сделать вывод об отчетливой дифференциации кислотной продукции в желудке и превалировании кислых рефлюксов желудочного содержимого в пищевод у больных зрелого возраста в сравнении с пожилыми пациентами.

Ночную изжогу в два раза чаще испытывали пожилые больные ГЭРБ (24,6% против 13,2%,  $p < 0,001$ ), что, как показали данные 24-часовой рН-метрии, было ассоциировано с инволютивной интенсификацией кислотной экспозиции в пищеводе в горизонтальном положении. В обеих возрастных группах ночную изжогу достоверно чаще наблюдали у больных с ЭРБ и наличием осложнений. Однако только у пожилых больных ГЭРБ выявлена умеренная корреляционная связь выраженности ночной изжоги и степени ЭРБ ( $r = 0,49$ ,  $p < 0,001$ ).

Клиническая симптоматика ГЭРБ у пожилых больных была более многообразной, чем у пациентов зрелого возраста. Анализ симптомов, ассоциированных с функциональной диспепсией и синдромом раздраженного кишечника, позволил установить, их большую суммарную частоту у пожилых больных ГЭРБ. У лиц зрелого возраста превалировали болевая форма функциональной диспепсии и синдром раздраженного кишечника с диареей (рис. 6). При этом обнаружена большая частота синдрома эпигастральной боли и синдрома раздраженного кишечника с диареей у больных НЭРБ по сравнению с ЭРБ. Их общими патогенетическими механизмами можно считать висцеральную гиперчувствительность и гипералгезию. Для пожилых больных из проявлений функциональной диспепсии в независимости от формы заболевания были более характерными симптомы постпрандиального дистресс-синдрома и синдрома раздраженного кишечника с запорами. Противоположный профиль симптомов функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника, их связь с изжогой в сочетании с высоким уровнем билиарной дисфункции (50,9% против 8,4% - у больных ГЭРБ зрелого возраста) позволяют высказаться о более значимой патофизиологической роли нарушений моторики и их системном характере у пожилых больных ГЭРБ.



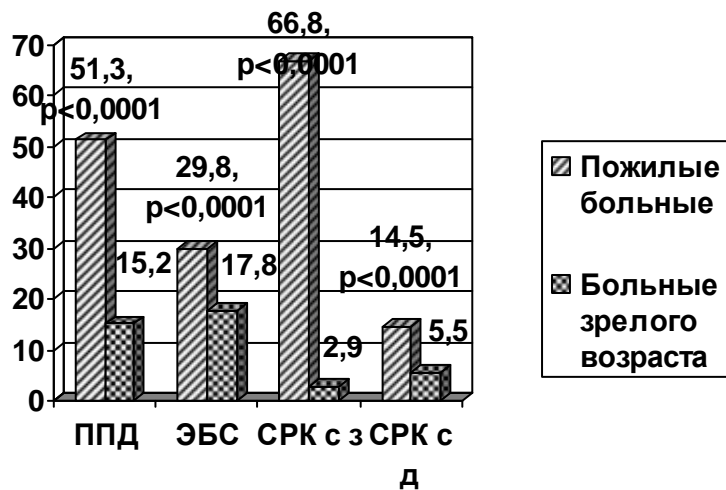


Рисунок 6. Частота симптомов ФД и CRK у больных ГЭРБ пожилого и зрелого возраста (%)

С помощью логистического регрессионного анализа нами были выделены факторы риска, способные оказать влияние на появление изжоги и отрыжки у пожилых больных ГЭРБ и пациентов зрелого возраста (рис. 7 и 8). Изжога и отрыжка у пожилых лиц были ассоциированы с факторами, усугубляющими дисмоторику пищевода и дисфункцию его дистального сфинктера, что подтверждает ведущую значимость «некислотных» механизмов в генезе пищеводного синдрома у пожилых больных ГЭРБ. Спектр факторов риска указанных симптомов у больных зрелого возраста был значительно уже и ограничивался теми из них, которые, увеличивали частоту и выраженность кислых ГЭР.

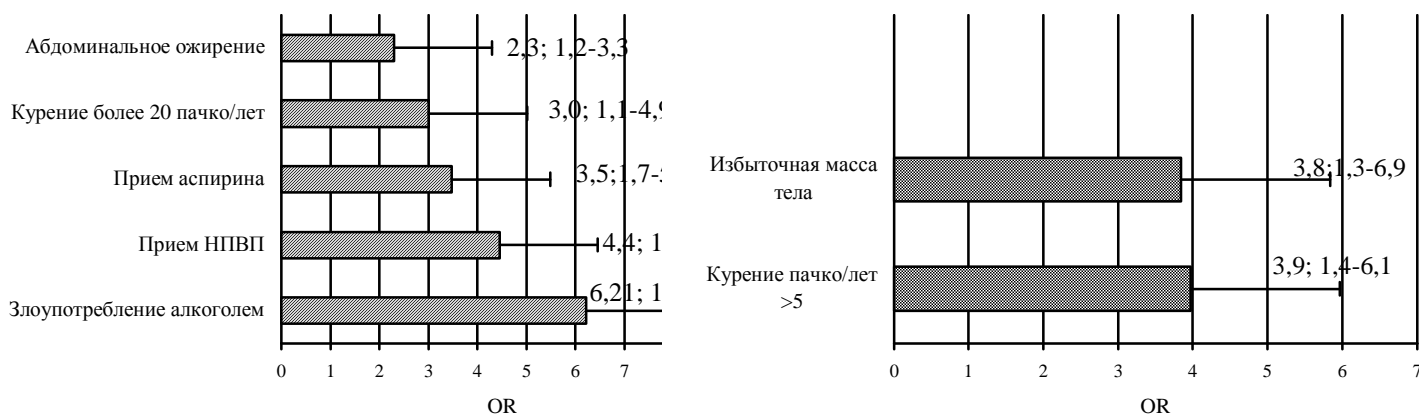


Рисунок 7. Факторы риска изжоги у больных ГЭРБ пожилого (а) и зрелого (б) возраста

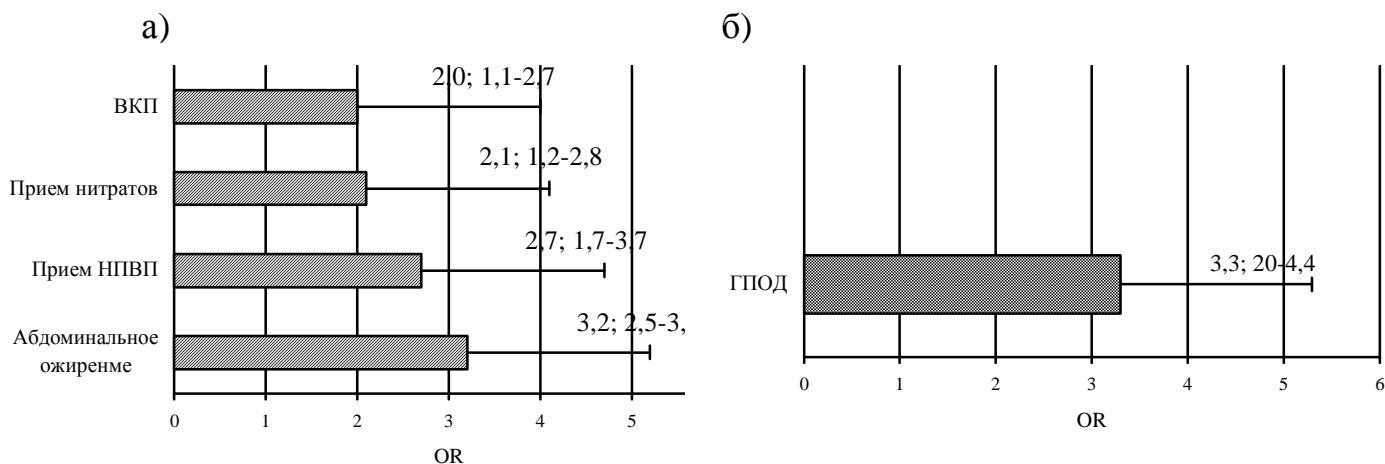


Рисунок 8. Факторы риска отрыжки у больных ГЭРБ пожилого (а) и зрелого (б) возраста

Нами выполнено исследование факторов риска НЭРБ, ЭРБ и ПБ в обеих возрастных группах. В ходе логистического регрессионного анализа таковыми НЭРБ у пожилых больных установлены: употребление алкоголя (ОШ 8,89; ДИ: 2,09-9,79) и табакокурение (ОШ 5,87; ДИ:1,63-7,99) без дозозависимости, а также избыточная масса тела (ОШ 2,70; ДИ: 1,50-3,89). У больных зрелого возраста выявлен единственный фактор риска НЭРБ - женский пол (ОШ 2,54; ДИ: 1,45-3,62).

Появлению ЭРБ у пожилых больных способствовали с эффектом дозозависимости злоупотребление алкоголем (ОШ 8,50; ДИ: 2,62-9,01) и табакокурением (ОШ 2,76; ДИ: 1,08-4,45); ожирение (ОШ 4,59; ДИ: 2,86-5,42) и, в большей степени, абдоминальный тип ожирения (ОШ 8,23; ДИ: 4,24-7,22), а так же прием аспирина (ОШ 2,07; ДИ: 1,16-2,79). У больных зрелого возраста факторами риска ЭРБ были мужской пол (ОШ 2,43; ДИ: 1,32-3,50) и ГПОД (ОШ 2,17; ДИ: 1,06-3,16).

Факторами риска ПБ у пожилых больных явились злоупотребление алкоголем (ОШ 8,17; ДИ: 3,11-8,30) и табакокурением (ОШ 8,0; ДИ: 3,65-9,66), а также избыточная масса тела (ОШ 3,27; ДИ: 1,53-4,90). У больных зрелого возраста факторами риска ПБ были злоупотребление табакокурением (ОШ 27,5; ДИ: 5,26-35,72) и алкоголем (ОШ 19,2; ДИ: 4,67-23,67), а также ГПОД (ОШ 11,01; ДИ: 2,57-12,65).

Проведенное исследование факторов риска ГЭРБ позволяет высказаться, во-первых, о значительных отличиях в их действии между пожилыми

больными и пациентами зрелого возраста. Появлению ЭРБ у пожилых больных способствовало сложное сочетание: снижения эффективности химического и объемного клиренса вследствие длительного злоупотребления табакокурением и алкоголем, прямое повреждающее действие аспирина и опосредованное – абдоминального ожирения, при котором висцеральная жировая ткань, будучи метаболически активным органом, обуславливает снижение продукции защитных цитокинов и повышение – провоспалительных. Тогда как, в группе зрелого возраста развитие ЭРБ определяли только мужской пол и наличие ГПОД, ассоциированные с большей интенсивностью кислотопродукции в желудке и вероятностью ГЭР. Следует отметить, что у пожилых больных (в том числе в группе НЭРБ) вследствие инволютивного снижения влияния половых гормонов риски, обусловленные гендерным фактором, утрачивали свое значение.

Во-вторых, обнаружена отчетливая тенденция к увеличению интенсивности воздействия факторов по мере нарастания тяжести заболевания. Лица, длительно злоупотребляющие табакокурением и алкоголем, у пожилых больных чаще встречались при ПБ, а у больных зрелого возраста – только при этой форме патологии, что может быть связано с многолетним анамнезом ГЭРБ до появления ПБ, а, значит, возможностью многолетнего пристрастия к табакокурению и потреблению алкоголя. В тоже время, вклад указанных факторов был существенно выше у пациентов зрелого возраста, кроме того, в этой группе дополнительное влияние оказывала ГПОД, тогда как, у больных пожилого возраста - избыточная масса тела, что не позволяет полностью унифицировать процессы развития ПБ, тем более, что средняя длительность заболевания при ПБ в группе зрелого возраста составила  $16,5 \pm 4,3$  года, в то время как, в группе пожилого возраста ПБ развивался гораздо быстрее (в среднем через  $3,7 \pm 1,1$  года,  $p=0,0001$ ).

Таким образом, можно сделать вывод о существенных возрастных различиях в патофизиологических механизмах появления всех форм ГЭРБ, отражающих минимизацию значимости кислотного фактора у пожилых больных. В свою очередь, установленное значительное число и сила воздействия эндогенных и экзогенных факторов агрессии в старшей возрастной группе, позволяют предположить ключевое значение мультифакториальности, определяющее более тяжелое течение патологии у лиц пожилого возраста.

Внепищеводные синдромы в 2,4 раза чаще диагностировали у больных пожилого, чем зрелого возраста (58,5% против 24,7%,  $p<0,001$ ). В анализируемых возрастных группах различалась структура синдромов. У пожилых пациентов доминировало сочетание двух и более форм (67,9%), из них чаще в комбинации бронхопульмональных и оториноларингофарингеальных синдромов (табл. 1). Тогда как, у больных зрелого возраста доля моно патологии достигала 86,6% с превалированием

кардиальной формы. Сложные комбинации внепищеводных синдромов по типу три- и квадроформы в этой возрастной группе мы вообще не регистрировали.

Внепищеводные синдромы у пожилых пациентов одинаково часто диагностировали в группах НЭРБ (57,5%), ЭРБ (59,7%) и ПБ (61,3%), но максимальное их общее число на одного больного было выше в группе ЭРБ ( $1,32 \pm 0,96$ , против  $0,99 \pm 0,72$ ,  $p=0,0001$  - у больных НЭРБ и  $1,25 \pm 0,99$ ,  $p=0,56$  - у больных ПБ). У пациентов зрелого возраста частота внепищеводных синдромов в целом и их общее число на одного больного были наибольшими при ПБ (66,7%,  $0,67 \pm 0,41$ , соответственно, против 25,3%,  $p=0,01$  и  $0,19 \pm 0,17$ ,  $p=0,0001$  (НЭРБ); 22,0%,  $p=0,002$  и  $0,36 \pm 0,29$ ,  $p=0,002$  (ЭРБ)).

Таблица 1.

Структура внепищеводных синдромов в зависимости от возраста

Внепищеводные синдромы	1. Пожилые больные ГЭРБ n=644		2. Больные ГЭРБ зрелого возраста n=112		P <sub>1-2</sub>
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%	
Кардиальные	84	13,0	49	43,8	0,00001
Бронхопульмональные	46	7,1	36	32,1	0,00001
Оториноларингофарингеальные	76	11,8	11	9,8	0,54
Стоматологические	1	0,2	1	0,9	0,16
<b>Все моноформы синдромов</b>	<b>207</b>	<b>32,1</b>	<b>97</b>	<b>86,6</b>	<b>0,0003</b>
К+БП	26	4,0	5	4,5	0,83
К+О	47	7,3	4	3,6	0,15
К+С	52	8,1	0	0	0,002
БП+О	103	16,0	6	5,3	0,003
БП+С	18	2,8	0	0	0,07
О+С	63	9,8	0	0	0,001
<b>Все биформы синдромов</b>	<b>309</b>	<b>48,0</b>	<b>15</b>	<b>13,4</b>	<b>0,00001</b>
<b>Все триформы синдромов</b>	<b>96</b>	<b>14,9</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0,00001</b>
<b>Все квадроформы синдромов</b>	<b>32</b>	<b>5,0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0,02</b>

В ходе исследования были установлены следующие факторы риска внепищеводных синдромов у пожилых больных: злоупотребление табакокурением (ОШ 1,82; ДИ: 1,09-3,29), прием алкоголя (ОШ 4,76; ДИ: 1,56-8,12) и ожирение (ОШ 3,62; ДИ: 2,27-4,71), причем в большей мере его абдоминальный тип (ОШ 5,02; ДИ: 2,94-5,83). У пациентов зрелого возраста

единственным фактором риска внепищеводных синдромов, явилось табакокурение, но только у мужчин (ОШ 3,43; ДИ: 1,23-5,77).

Таким образом, выполненное клиническое обследование пожилых пациентов и лиц зрелого возраста позволило получить фундаментальные различия в характеристике патологии. У пожилых больных, несмотря на более редкое развитие эрозивных форм ГЭРБ, чаще наблюдаются их «СД» степени и пищевод Барретта. Кроме того, у лиц в возрасте от 60 до 75 лет в сравнении с пациентами зрелого возраста преобладает осложненная форма течения заболевания. Симптоматика патологии у пожилых больных отличается превалированием отрыжки и внепищеводных синдромов, а у лиц зрелого возраста – изжоги. Патогенетической базой этой дифференциации является выраженное отличие в кислотопродукции в желудке и показателях рН в пищеводе. По всей видимости, в возникновении ГЭРБ у пожилых больных на первый план выходят нарушения моторики и щелочные рефлюксы в пищевод. Тогда как, лица зрелого возраста с рефлюксной патологией пищевода характеризуются высокими показателями кислотопродукции в желудке и интенсивности закисления пищевода. Между тем, следует принять во внимание наличие у пожилых больных превышения в 3,6 раза числа рефлюксов с продолжительностью более 5 минут и в 1,4 раза длительности самого продолжительного из них по сравнению с таковыми у лиц зрелого возраста. Очевидно, выраженным снижением эффективности клиренса и его следствием - увеличением длительности контакта рефлюксата со слизистой оболочкой пищевода, можно объяснить большую тяжесть ее повреждения и частоту злокачественных и не злокачественных осложнений заболевания в старшей возрастной группе. Необходимо подчеркнуть, что столь разнообразного и масштабного исследования клинических особенностей патологии пищевода у пожилых пациентов ранее не проводилось не только в России, но и за рубежом.

Пожалуй, самая интересная дискуссия, которая разворачивается в углублении представлений о ГЭРБ, является определение преимуществ так называемых «горизонтальной» и «вертикальной» теорий развития заболевания. Авторы первой концепции полагают, что различные клинические варианты ГЭРБ переходят из одной формы заболевания в другую [Labenz J., et al., 2006]. Сторонники второй - считают, что НЭРБ, ЭРБ и ПБ являются независимыми состояниями, которые не подвергаются взаимной трансформации [Hershcovici T., Fass R., 2010]. Единственная, логически обоснованная возможность ответа на вопрос о том, какая из схем патогенеза является верной, состоит в проведении проспективного когортного исследования. В мире нам известны только два трайла, выполненные у лиц старше 60 лет, авторы которых наблюдали динамическое развитие, но только одной формы ГЭРБ [Pilotto A., et al., 2003; Miyamoto M., et al., 2007]. В России до настоящего времени таких работ не существует.

В ходе проведенного нами продольного проспективного исследования со средним периодом наблюдения  $4,6 \pm 1,2$  года число пожилых больных НЭРБ в той же когорте уменьшилось с 52,9% до 37,6% ( $p < 0,001$ ), число больных ЭРБ увеличилось в 1,3 раза ( $p < 0,001$ ), а число больных ПБ – в 1,4 раза ( $p = 0,05$ ; рис. 9). Таким образом, мы впервые в России и одними из первых в мире получили объективные данные, подтверждающие преимущества «горизонтальной» модели патогенеза ГЭРБ. Наши данные имеют принципиальное значение для развития диагностических и лечебных мероприятий, обосновывая целесообразность систематического эндоскопического и морфологического мониторинга пожилых пациентов.

б)

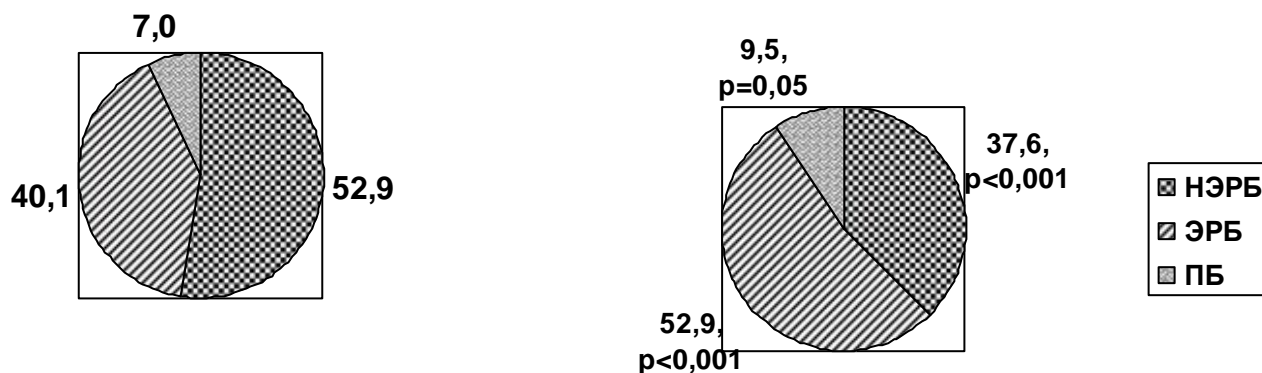


Рисунок 9. Динамика численности групп пожилых больных НЭРБ, ЭРБ и ПБ в ходе проспективного исследования. Примечание: а) исходные показатели, б) показатели при повторном исследовании через  $4,6 \pm 1,2$  года (%)

В ходе проспективного наблюдения мы определили факторы риска прогрессирующего течения ГЭРБ. В таблице 2 показаны чувствительность и специфичность этих факторов.

Таблица 2.

Чувствительность и специфичность факторов риска прогрессирующего течения ГЭРБ у пожилых больных

Факторы	1. Б-ые с отрицательной динамикой n=303		2. Б-ые без отрицательной динамики n=588		Чувствительность (%)	Специфичность (%)	P <sub>1-2</sub>
	абс.ч.	%	абс.ч.	%			
Отсутствие поддерж. терапии ИПП	233	76,9	205	34,9	76,9	65,1	0,00001
Абдомин. ожирение	186	61,4	198	33,7	61,4	66,3	0,00001
Злоуп. табакокурением	139	45,9	157	26,7	45,9	73,3	0,00001
ИМТ более 30 кг/м <sup>2</sup>	187	61,7	247	42,0	61,7	58,0	0,00001
ГПОД	195	64,4	271	46,1	64,4	53,9	0,00001
Регул. прием алкоголя	126	41,6	154	26,2	41,6	73,8	0,00001
Патол. панкре.-бил. зоны	261	86,1	404	68,7	86,1	21,3	0,00001
СД	50	16,5	41	7,0	16,5	73,0	0,00001
ОНМК не более 3 лет	68	22,4	61	10,4	22,4	69,6	0,00001

С применением дискриминантного анализа нами были разработаны 2 модели прогноза течения ГЭРБ у пожилых пациентов. Первая модель (решение о выдаче патента РФ от 3.11.2010 по заявке № 2009123544) предназначалась для больных с типичным симптомокомплексом заболевания, вторая – для лиц с внепищеводными синдромами. В них с помощью F-критерия Фишера из электронной базы данных были выбраны информативные признаки - симптомы и факторы риска, для которых уровень значимости был меньше 0,05. В таблице 3 приведены их характеристики и коэффициенты дискриминантной функции ( $K_{1j}$ ,  $K_{2j}$ ,  $K_{3j}$ ) у больных с пищеводными синдромами ГЭРБ. После чего были определены прогностические коэффициенты  $F_1$ ,  $F_2$ ,  $F_3$  по формулам:

$$F_1 = - 2,486 + 2,253 * A_1 - 0,123 * A_2 + 1,162 * A_3 + 0,224 * A_4 + 0,208 * A_5 - 0,873 * A_6 - 0,337 * A_7 + 0,539 * A_8$$

$$F_2 = - 4,419 - 3,883 * A_1 - 0,216 * A_2 - 1,961 * A_3 - 0,161 * A_4 - 0,107 * A_5 - 0,566 * A_6 - 1,081 * A_7 + 0,109 * A_8$$

$$F_3 = - 5,396 + 1,751 * A_1 + 0,488 * A_2 + 0,947 * A_3 - 0,132 * A_4 - 0,214 * A_5 + 2,516 * A_6 + 2,282 * A_7 - 1,124 * A_8$$

При числовых значениях  $F_1$  больше  $F_2$  или  $F_3$  прогнозируют высокий риск развития тяжелых форм ГЭРБ, при значении  $F_2$  больше  $F_1$  или  $F_3$  – низкий риск, а при значении  $F_3$  больше  $F_1$  или  $F_2$  – средний риск. Вероятность правильного прогноза с учетом приведенных признаков достигает 97,1%.

Вторая модель прогнозирования (решение о выдаче патента РФ от 18.05.2010. по заявке №2009129118) разработана для больных ГЭРБ, имеющих внепищеводные синдромы ГЭРБ. Аналогичным представленной выше модели способом определены информативные признаки. В таблице 4 приведены их характеристики и коэффициенты дискриминантной функции ( $K_{1j}$ ,  $K_{2j}$ ) у

больных ГЭРБ с внепищеводными синдромами. После чего определяют прогностические коэффициенты  $F_1$  и  $F_2$  по формулам:

$$F_1 = -0,967 - 0,839 * A_1 - 0,925 * A_2 - 0,389 * A_3 - 0,674 * A_4 - 0,272 * A_5 - 0,426 * A_6 + 0,179 * A_7 + 0,213 * A_8 + 0,112 * A_9 + 0,096 * A_{10}$$

$$F_2 = -7,339 + 2,427 * A_1 + 2,739 * A_2 + 1,160 * A_3 + 2,017 * A_4 + 0,852 * A_5 + 1,220 * A_6 - 0,561 * A_7 - 0,640 * A_8 - 0,313 * A_9 - 0,308 * A_{10}$$

При числовых значениях  $F_1$  больше  $F_2$  прогнозируют низкий риск неблагоприятного течения ГЭРБ, при значении  $F_2$  больше  $F_1$  – высокий риск неблагоприятного течения ГЭРБ. Правильность распознавания риска неблагоприятного течения ГЭРБ в этой математической модели составила 96,6%.

Таблица 3.

Характеристики признаков и коэффициенты дискриминантной функции ( $K_{1j}$ ,  $K_{2j}$ ,  $K_{3j}$ ) у больных с пищеводными синдромами ГЭРБ

Признаки	Градации	$K_{1j}$	$K_{2j}$	$K_{3j}$
1. Частота изжоги ( $A_1$ )	0-нет 1- реже одного раза в месяц 2- один раз в неделю 3- несколько раз в неделю 4- ежедневная	2,243	-3,883	1,751
2. Ночная изжога ( $A_2$ )	0-нет, 1-есть	-0,123	-0,216	0,488
3. Приемы купирования изжоги ( $A_3$ )	0-изжоги нет 1- ИПП или $H_2$ -ГБ 2- антацидами 3-приемом любой жидкости 4-проходит самостоятельно 5- содой	1,162	-1,962	0,945
4. Выраженность запоров ( $A_4$ )	0-нет 1- минимальная 2- умеренная 3- значительная	0,224	-0,161	-0,132



5.Наличие заболеваний панкреато-билиарной зоны (A <sub>5</sub> )	0-нет, 1-есть	0,208	-0,107	-0,214
6. Табакокурение (A <sub>6</sub> )	0-нет, 1-есть	-0,873	-0,566	2,516
7.Регулярное употребление алкоголя (A <sub>7</sub> )	0-нет, 1-есть	-0,337	-1,081	2,282
8.Эпизоды приема НПВП (A <sub>8</sub> )	0-нет, 1-есть	0,539	0,109	-1,124

Завершая анализ этого этапа исследования, следует отметить высокую чувствительность (до 86,1%) и специфичность (до 73,8%) установленных нами ключевых факторов риска отрицательной динамики ГЭРБ у пожилых лиц, что позволяет с высокой вероятностью (до 97,1%) моделировать неблагоприятный прогноз заболевания. В свою очередь, обнаружение факторов, определяющих характер течения заболевания у конкретного больного, обуславливает возможность их модификации и составления индивидуальных профилактических программ.

Таблица

4.

Характеристики признаков и коэффициенты дискриминантной функции ( $K_{1j}$ ,  $K_{2j}$ ) у больных с внепищеводными синдромами

Признаки	Градации	$K_{1j}$	$K_{2j}$
1. Наличие хронического кашля (A <sub>1</sub> )	0-нет, 1- есть	- 0,839	2,427
2. Наличие ХОБЛ (A <sub>2</sub> )	0-нет, 1- есть	- 0,925	2,739
3. Наличие БА (A <sub>3</sub> )	0-нет, 1- есть	- 0,925	1,160
4.Регулярный прием бронхолитических препаратов (A <sub>4</sub> )	0-нет, 1- есть	- 0,674	2,017
5. Наличие першения в горле (A <sub>5</sub> )	0-нет, 1- есть	- 0,272	0,852
6. Наличие хронических заболеваний ЛОР-органов (ларингита, фарингита, синусита, рецидивирующего среднего отита) (A <sub>6</sub> )	0-нет, 1- есть	- 0,426	1,220
7. Выраженность кардиалгий (A <sub>7</sub> )	0-нет 1- минимальная 2 – умеренная 3- значительная	0,179	- 0,561
8. Регулярный прием бета-блокаторов (A <sub>8</sub> )	0-нет, 1- есть	0,213	- 0,640

9. Регулярный прием антагонистов кальция (A <sub>9</sub> )	0-нет, 1- есть	0,112	- 0,313
10. Давность перенесенного ОНМК (A <sub>10</sub> )	0-нет 1- до 1 года 2- от 1 года до 2 лет 3- от 2 лет до 3 лет 4- от 3 лет до 4 лет 5- от 5 и более лет	0,096	- 0,308

Сравнительный анализ морфологической картины СО дистального отдела пищевода между возрастными группами обнаружил у пожилых больных ГЭРБ большую на 13,2% частоту ГБС, на 9,6% -УС, на 9,4% - выраженной клеточной инфильтрации. Доля больных с КМ у пожилых пациентов была в 6,2 раза выше, чем у лиц зрелого возраста. ДЛС и ДТС выявили только у пожилых больных ГЭРБ (рис. 10).

Частота ГБС в группах ЭРБ, а УС - в группах ПБ были статистически значимо выше у пожилых пациентов (табл.5). Таким образом, полученные данные свидетельствуют о большей интенсивности воспалительных и преднеопластических процессов в слизистой оболочке дистального отдела пищевода у пожилых пациентов в сравнении с лицами зрелого возраста.

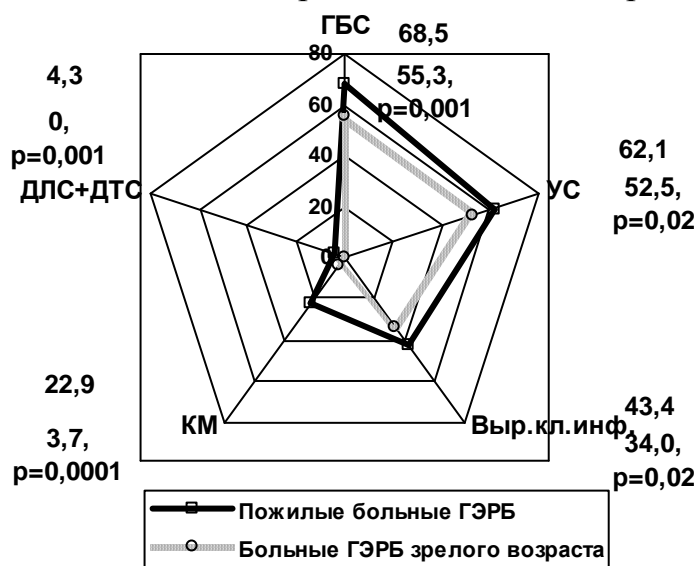


Рисунок 10. Структура слизистой оболочки дистального отдела пищевода у больных ГЭРБ пожилого и зрелого возраста (%)

Таблица

5.

Морфологическая картина СО ДОП у больных НЭРБ, ЭРБ и ПБ в зависимости от возраста

Показатели		ГБС	УС	Выр.кл.инф.	КМ	Диспл.	
□ Пожилые больные	1. НЭРБ n=124	абс. ч.	67	61	39	0	0
		%	54,0	49,2	31,5	0	0
	2. ЭРБ n=129	абс. ч.	103	92	72	0	0
		%	79,8	71,3	55,8	0	0
	3. ПБ n=75	абс. ч.	54	70	31	75	14
		%	72,0	93,3	41,3	100,0	21,3
	P <sub>1-2</sub>		0,00001	0,0003	0,0001	1,0	1,0
P <sub>1-3</sub>		0,01	0,00001	0,16	0,00001	0,00001	
P <sub>2-3</sub>		0,20	0,0002	0,05	0,00001	0,00001	
□ Больные зрелого возраста	4.НЭРБ n=110	абс. ч.	52	44	26	0	0
		%	47,3	40,0	23,6	0	0
	5. ЭРБ n=125	абс. ч.	77	78	53	0	0
		%	61,6	62,4	42,4	0	0
	6. ПБ n=9	абс. ч.	6	6	4	9	0
		%	66,7	66,7	44,4	100,0	0
	P <sub>4-5</sub>		0,03	0,001	0,002	1,0	1,0
P <sub>4-6</sub>		0,26	0,12	0,17	0,00001	1,0	
P <sub>5-6</sub>		0,76	0,80	0,90	0,00001	1,0	
P <sub>1-4</sub>		0,30	0,16	0,18	1,0	1,0	
P <sub>2-5</sub>		0,001	0,13	0,03	1,0	1,0	
P <sub>3-6</sub>		0,74	0,01	0,86	1,0	0,16	

Анализ биопсийного материала слизистой оболочки антрального и фундального отделов желудка показал, что у пожилых больных ГЭРБ была ассоциирована с антральным атрофическим гастритом (71,0%), относительно низкой частотой определения инфекции *H.pylori* (62,2%) и реальным наличием атрофии в фундальном отделе (20,7%). У пациентов зрелого возраста структура слизистой оболочки желудка имела принципиальные отличия и характеризовалась низкой частотой атрофических изменений в антральном отделе (6,9%,  $p < 0,001$ ), относительно высокими показателями частоты инфекции *H. pylori* (77,9%;  $p < 0,001$ ) и отсутствием атрофии в фундальном отделе желудка ( $p < 0,001$ ) (рис.11).

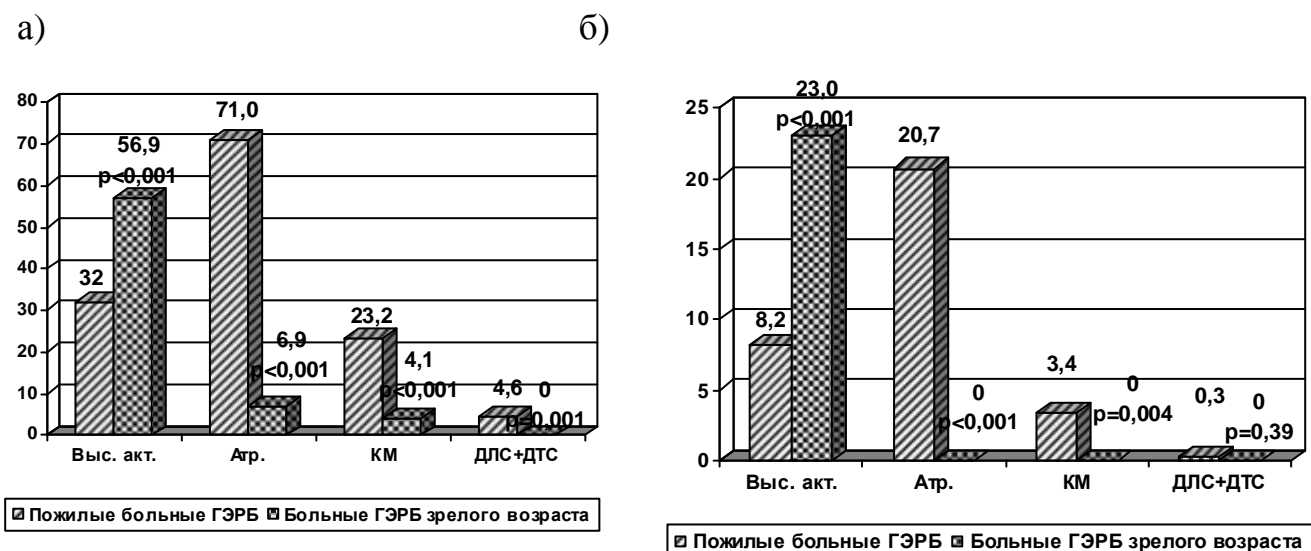


Рисунок 11. Морфологическая картина СО антрального (а) и фундального (б) отделов желудка у больных ГЭРБ разных возрастных групп (%)

У пожилых больных с ПБ по сравнению с пациентами с НЭРБ частота атрофии в антральном отделе была выше в 1,25 раза, кишечной метаплазии в 1,7 раза, в фундальном отделе частота атрофии превышала показатели больных с НЭРБ в 2 раза. У пациентов зрелого возраста аналогичные закономерности подтверждались в антральном отделе, но не определялись в теле желудка (табл. б).

Схематично топография воспаления при *H.pylori*-индуцированном гастрите реализуется следующим образом: для антрального неатрофического гастрита из-за блокирования D-клеток и стимуляции G-клеток характерными являются гипосоматостатинемия и гипергастринемия, обуславливающие гиперсекрецию соляной кислоты, находящимися в теле желудка париетальными клетками. По мере перемещения *H.pylori* в тело желудка развивается пангастрит, приводящий за счет влияния многочисленных цитокинов к ингибированию париетальных и энтерохромаффинных клеток и, как следствие, - гипохлоргидрии [Cover T.L., Blaser M.J., 2009], а также к снижению контаминационной нагрузки инфектом [Koike T., et al., 2001]. Помимо подавления патологического кислотообразования при пангастрите за счет избыточного влияния (по принципу обратной связи) соматостатина может

Таблица 6. Гистологическая картина СО АОЖ и ФОЖ у больных НЭРБ, ЭРБ и ПБ разных возрастных групп

Отдел желудка	Признаки		Пожилые больные ГЭРБ				Больные ГЭРБ зрелого возраста				Р <sub>пож-зрел.</sub> 1-1 2-2 3-3
			1.НЭРБ n=124	2.ЭРБ n=129	3.ПБ n=75	P <sub>1-2</sub> <sub>1-3</sub> <sub>2-3</sub>	1.НЭРБ n=110	2.ЭРБ n=125	3.ПБ n=9	P <sub>1-2</sub> <sub>1-3</sub> <sub>2-3</sub>	
Антральный	Н. pylori (+)	(абс.)	98	79	27	0,02 0,00001	94	93	3	0,04 0,0001	0,20 0,02
		%	79,0	61,2	36,0	0,0005	85,4	74,4	33,3	0,01	0,87
	Активность 2+3 ст.	(абс.)	34	47	24	0,12 0,49	55	77	6	0,07 0,34	0,0004 0,0001
		%	27,4	36,4	32,0	0,52	50,0	61,6	66,6	0,76	0,04
	Атрофия	(абс.)	74	103	56	0,0005 0,03	5	11	1	0,20 0,00001	0,00001 0,00001
%		59,7	79,8	74,7	0,39	4,5	8,8	11,1	0,0001	0,61	
Кишечная метаплазия	(абс.)	21	35	20	0,05 0,10	0	8	2	0,01 0,00001	0,00001 0,00001	
	%	16,9	27,1	26,6	0,94	0	6,4	22,2	0,08	0,77	
Дисплазия	(абс.)	4	9	2	0,18 0,82	0	0	0	1,0 1,0	0,06 0,003	
	%	3,2	7,0	2,7	0,19	0	0	0	1,0	0,62	
Фундальный	Активность 2+3 ст.	(абс.)	6	14	7	0,08 0,21	27	28	1	0,70 0,36	0,00001 0,01
		%	4,8	10,8	9,3	0,73	24,5	22,4	11,1	0,43	0,86
	Атрофия	(абс.)	16	35	16	0,005 0,12	0	0	0	1,0 1,0	0,0001 0,00001
		%	12,9	27,1	21,3	0,36	0	0	0	1,0	0,12
Кишечная метаплазия	(абс.)	3	7	1	0,22 0,60	0	0	0	1,0 1,0	0,10 0,01	
	%	2,4	5,4	1,3	0,15	0	0	0	1,0	0,73	
Дисплазия	(абс.)	0	1	0	0,33 1,0	0	0	0	1,0 1,0	1,0 0,32	
	%	0	0,8	0	0,44	0	0	0	1,0	1,0	

наблюдаться угнетение тонуса НПС, замедление опорожнения желудка, релаксация ДПК, обуславливающие появление или интенсификацию ДГР и ДГЭР [Fink S.M., et al., 1984, Kamada T., et al., 1998].

Таким образом, результаты морфологического исследования слизистой оболочки дистального отдела пищевода, антрального и фундального отделов желудка подтвердили большее значение в патогенезе ГЭРБ у пациентов зрелого возраста увеличения кислотопродукции в желудке, а у пожилых больных нарушений моторики верхних отделов желудочно-кишечного тракта и процессов нейтрализации кислого желудочного содержимого в пищеводе.

Анкетирование 48 терапевтов амбулаторно-поликлинического звена, анализ отчетной документации одного из терапевтических участков крупной поликлиники, терапевтического и гастроэнтерологического отделений одной из КБ г. Иркутска позволили убедиться в том, что существует реальная проблема в вопросах диагностики и адекватного лечения ГЭРБ у пожилых больных. Это наглядно продемонстрировали, прежде всего, показатели впервые выявленной патологии. Пожилым пациентам диагноз ГЭРБ был впервые установлен в ходе настоящего исследования в 71,3% случаев.

Только 64,6% терапевтов знали о внепищеводных синдромах ГЭРБ, 60,4% - о не злокачественных и злокачественных осложнениях ГЭРБ. Анализ отчетной документации терапевтического участка выявил, что только каждого четвертого наблюдаемого старше 60 лет с симптомами ГЭРБ в течение года направляли для прохождения рутинной ЭГДС. Частота назначения ИПП пожилым пациентам с ГЭРБ при курсовом лечении в условиях поликлиники составила 32,2%. Поддерживающая терапия ИПП на амбулаторном этапе проводилась 41,2% пожилым больным с ГЭРБ. Ежедневный прием ИПП осуществляли только 16,5% пациентов. По данным опроса комплаентность в отношении лечения ИПП среди пожилых больных ГЭРБ до начала исследования составляла всего 26,2%.

Несмотря на значительное внимание к проблеме ГЭРБ, реальных исследований эффективности различных схем терапии, тем более у пациентов старших возрастных групп, в России до последнего времени чрезвычайно мало [Гончаренко А.Ю., и др., 2005; Машарова А.А., 2005]. Практическому врачу в настоящее время трудно ориентироваться в спектре большого количества ИПП, имеющих на фармакологическом рынке. Недостаточно ясно, в каких случаях следует отдавать предпочтение оригинальным препаратам, в каких - достаточно применять дженерические препараты.

Учитывая вышесказанное, мы провели клинические исследования эффективности различных схем терапии ГЭРБ. В одном из трайлов мы сопоставили результаты лечения ГЭРБ с применением оригинального ИПП и его дженерика. При этом в группе пожилых лиц, принимавших эзомепразол, наблюдался более быстрый и более полный контроль симптомов, чем в группе омепразола. К 3 дню и 7 дню лечения эзомепразол имел явное преимущество над омепразолом для купирования изжоги, которое утрачивалось к 28 дню (рис 12).

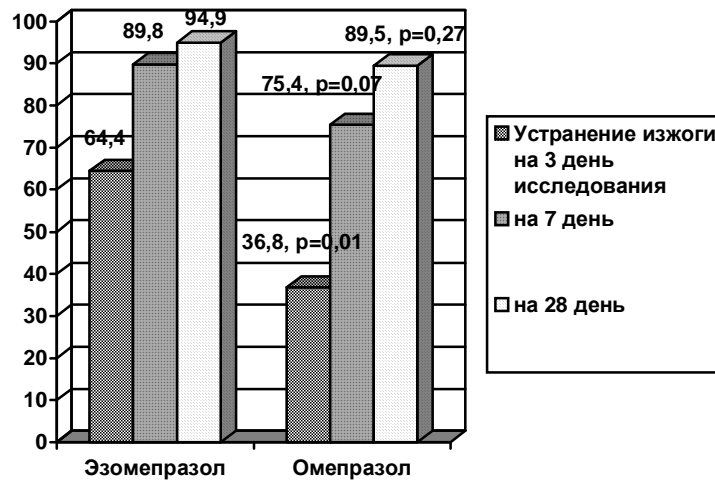


Рисунок 12. Сроки купирования изжоги у пожилых пациентов при сравнении эзомепразола и омепразола (%)

Применение эзомепразола эффективнее влияло и на другие симптомы заболевания (табл. 7).

Таблица 7.

Средние сроки купирования симптомов ГЭРБ у пожилых пациентов при сравнении эзомепразола и омепразола.

Показатели	1.ГЭРБ пожилые Эзомепразол n=59	2. ГЭРБ пожилые Омепразол n=57	P <sub>1-2</sub>
Отрыжка	5,8±2,0	9,8±4,9	0,0001
Ретростерн. боль	6,1±0,9	8,6±1,8	0,0001
Дисфагия	5,3±3,0	7,4±3,6	0,0001
Одинофагия	4,6±2,1	7,2±3,7	0,0001

В другом трайле были сопоставлены эффективность эзомепразола и омепразола для лечения эрозивного эзофагита. Эпителизация эрозий наступила на 4 неделе исследования на фоне приема эзомепразола в 92,3% случаев, в группе омепразола – в 76,0% случаев (p=0,02). Курсовое 8 недельное лечение эзомепразолом привело к заживлению эрозивного эзофагита у 96,2% больных, омепразола – у 82,0% пациентов (p=0,02; табл. 8). В целом для лечения эрозивного эзофагита эзомепразол показал себя значительно более эффективным препаратом по сравнению с омепразолом.

Быстрое и эффективное начало действия, хорошая переносимость препарата у лиц пожилого возраста на фоне терапии сопутствующих заболеваний других систем органов имеют решающее значение для его применения в инициальной терапии ГЭРБ, что немаловажно и в поддержании высокого уровня комплаенса. Намерение в отношении

дальнейшего приема препарата в группе эзомепразола высказали 56 (94,9%), омепразола - 42 (43,7%,  $p=0,002$ ) больных.

Таблица

8.

Заживление эрозий в пищеводе на 4 и 8 неделях лечения эзомепразолом и омепразолом у пожилых больных (абс.ч/%)

Показатели	1. ГЭРБ пожилые Эзомепразол		2. ГЭРБ пожилые Омепразол		P <sub>1-2</sub>	ЧБНЛ (95%ДИ)
	N <sub>AB</sub> = 16		N <sub>AB</sub> = 14			
	N <sub>CD</sub> = 36		N <sub>CD</sub> = 36			
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%		
4 нед. А В -ЭРБ	14	87,5*	11	78,6*	0,51	11,2 (2,78-25,55)
4 нед. С D -ЭРБ	34	94,4	27	75,0	0,02	5,1 (2,82-19,05)
8 нед. А В -ЭРБ	15	93,8*	13	92,8*	0,92	82,1 (28,0-102,3)
8 нед. С D -ЭРБ	35	97,2	28	77,7	0,01	5,1 (2,93-10,65)

Примечание: \* $p<0,001$  исходно-4 неделя исследования, \*\*  $p<0,05$  4-8 неделя исследования

Следующий трайл заключался в сравнении эффективности альгината и антацида для монотерапии ГЭРБ в течение первых семи дней лечения. На третий день исследования число больных с сохранившимся симптомом изжоги в группе альгината было в 3 раза, а выраженность симптома в 2 раза ниже такового в группе антацида (табл. 9). Достоверность различий между группами по указанным показателям подтвердилась и к 7 дню исследования. Аналогичную закономерность установили в отношении частоты и выраженности отрыжки. Однако прием антацида оказал статистически значимое влияние на частоту отрыжки только к 7 дню исследования. При этом частота сохраняющегося симптома в группе альгината была на порядок ниже, чем в группе антацида (3,3% против 30,0%,  $p=0,01$ ). Кроме того, в группе приема антацида регистрировали усиление запоров, что, вероятно, послужило дополнительным фактором, снизившим приверженность пациентов к его последующему применению. Намерение в отношении дальнейшего приема препарата в группе альгината высказали – 93,3%, антацидов – 73,3%,  $p=0,04$ .

Таким образом, прием альгината по сравнению с антацидным препаратом обеспечил достоверно более полный и более ранний эффект по купированию изжоги и отрыжки. Суспензия альгинатного препарата может



быть рекомендована у больных пожилого возраста в качестве эффективного и безопасного симптоматического средства в первые дни курсовой терапии ранними поколениями ИПП, а также в режиме монотерапии - для поддержания ремиссии заболевания при НЭРБ и «АВ» степенях ЭРБ.

Таблица 9.

Динамика симптоматики пищеводных синдромов на фоне приема альгинатного и антацидного препаратов

Показатели			1.Группа альгината n=30	2.Группа антацида n=30	P <sub>1-2</sub>	
Изжога □	исходно	Частота	абс.ч.	30	30	1,0
			%	100,0	100,0	
		Выраженность	3,3±1,0	3,2±0,9	0,68	
	На 3 день	Частота	абс.ч.	3*	9*	0,05
			%	10,0	30,0	
		Выраженность	1,5±0,3*	2,6±0,8*	0,0001	
	На 7 день	Частота	абс.ч.	1	6	0,04
			%	3,3	20,0	
		Выраженность	1,0±0,3**	1,9±0,8**	0,0001	
Отрыжка □	исходно	Частота	абс.ч.	30	30	1,0
			%	100,0	100,0	
		Выраженность	3,4±0,9	3,4±0,6	1,0	
	На 3 день	Частота	абс.ч.	6*	16	0,01
			%	20,0	53,3	
		Выраженность	1,6±0,8*	2,8±0,8*	0,0001	
	На 7 день	Частота	абс.ч.	1**	9***	0,01
			%	3,3	30,0	
		Выраженность	0,7±0,3**	1,7±0,9**	0,0001	

Примечание: \* p<0,05 исходно - 3 день, \*\* p<0,05 3 - 7 день, \*\*\* p<0,05 исходно - 7 день

Отсутствие поддерживающей терапии ИПП более чем в 6 раз повышало вероятность прогрессирования ГЭРБ (ОШ 6,2; ДИ:1,8-8,8; p=0,00001). Проведение поддерживающей терапии ИПП (с высоким уровнем клинической значимости: ЧБНЛ 1, 48; ДИ:1,37-1,62 и 1,73; ДИ: 1,57-1,94; 1 и 5 год, соответственно, оба p=0,00001) способствовало сохранению клинко-эндоскопической ремиссии в течение года и еще в большей степени через 5 лет. В отличие от инициальной терапии, мы не обнаружили влияния конкретного препарата на поддержание ремиссии (табл. 10). Однако прием определенного ИПП отчетливо влиял на комплаенс больных. Его максимальные значения были зарегистрированы для эзомепразола и пантопразола в отличие от омепразола и лансопразола.

Не менее важным фактором явился режим получения ИПП. Так, при поддерживающей терапии в режиме «по требованию» вероятность положительной динамики повышалась более чем в 2 раза (ОШ 2,62; ДИ:1,70-3,53,  $p=0,00001$ ), тогда как в режиме ежедневного приема – более чем в 7 раз (ОШ 7,62; ДИ:4,02-7,0,  $p=0,00001$ ).

Таблица

10.

Влияние приема ИПП на сохранение клинико-эндоскопической ремиссии при поддерживающей терапии

Показатели	Через 1 год				Через 5 лет			
	Число б-х, продолжающих принимать препарат		Число б-х с сохраненной кл.-эндоск. ремиссией		Число б-х, продолжающих принимать препарат		Число б-х с сохраненной кл.-эндоск. ремиссией	
	Абс.ч	%	Абс.ч	%	Абс.ч	%	Абс.ч	%
Эзомепразол N=73	70	95,9	54	77,1	64	87,7	46	71,9
Пантопразол N=89	79	88,8	60	75,9	61	68,5	43	70,5
Лансопразол N=101	62	57,4	45	72,6	50	49,5	34	68,0
Омепразол N=188	95	50,5	67	70,5	71	37,8	48	67,6
Все ИПП N=451	306	67,8	226	73,9	246	54,5	171	69,5
Не принимали ИПП N=438	439	100,0	70	16,0	439	100,0	24	5,5
R <sub>Э-П</sub>	0,09		0,86		0,004		0,86	
R <sub>Э-Л</sub>	0,00001		0,54		0,00001		0,65	
R <sub>Э-О</sub>	0,00001		0,34		0,00001		0,59	
R <sub>П-Л</sub>	0,00001		0,65		0,01		0,78	
R <sub>П-О</sub>	0,00001		0,42		0,00001		0,72	
R <sub>Л-О</sub>	0,07		0,78		0,005		0,96	
R <sub>Все ИПП-нет ИПП</sub>	0,00001		0,00001		0,00001		0,00001	
ОШ <sub>Все ИПП-нет ИПП</sub>	14,8 (95% ДИ: 8,31-26,35)				39,33 (95% ДИ: 11,32-48,64)			
ЧБНЛ <sub>Все ИПП-нет ИПП</sub>	1,48 (95% ДИ: 1,37-1,62)				1,73 (95% ДИ: 1,57-1,94)			

Чрезвычайно сложной задачей является лечение больных ПБ. В последнее время патогенез пищевода Барретта все чаще связывают с наличием дуодено-гастро-эзофагеального рефлюкса и попаданием желчных кислот в пищевод [Bernstein H. , 2009; Dvorak K. , et al., 2009]. В этой связи логично попытаться исследовать влияние препаратов, потенциально действующих на моторику желчных путей и состав желчи для лечения пациентов с пищеводом Барретта. В группе больных с пищеводом Барретта, принимавших комбинацию ИПП и препарата УДХК по истечении пятилетнего периода наблюдали более полное купирование типичных и внепищеводных симптомов (рис. 13).

Прием комбинации ИПП и препарата УДХК позитивно влиял на эндоскопическую картину и морфологические показатели заболевания (табл. 11). Наиболее значимыми результатами исследования явились регрессия короткого сегмента кишечной метаплазии у части больных и отсутствие

появления диспластических изменений в пищеводе на фоне приема УДХК за пятилетний период наблюдений. Больные хорошо переносили длительное лечение препаратом УДХК. У 4 из них наблюдали переходящее послабление стула, что на фоне исходно высокой частоты запоров не явилось причиной прекращения

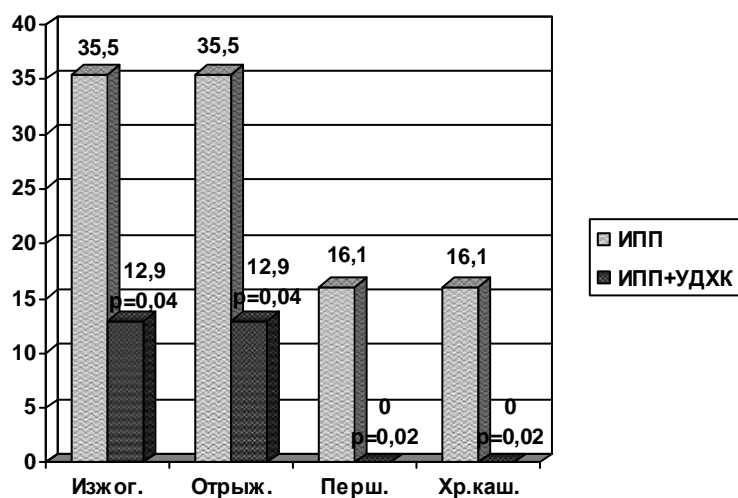


Рисунок 13. Динамика симптомов при лечении пожилых пациентов с ГЭРБ комбинацией ИПП и препарат УДХК в сравнении с монотерапией ИПП (%)

Таблица 11.

Динамика эндоскопических и морфологических показателей при лечении пожилых пациентов с ГЭРБ комбинацией ИПП и препарат УДХК в сравнении с монотерапией ИПП (абс.ч/%).

Показатели	Поддерживающая терапия ИПП n=31		Поддерживающая терапия ИПП + УДХК n=31		P ЧБНЛ (95%ДИ)
	Исходное число больных (1)	Через 5 лет (2)	Исходное число больных (3)	Через 5 лет (4)	
1. НЭРБ	6/19,4	15/48,4	5/16,1	26/83,9	P <sub>1-2</sub> =0,01 P <sub>3-4</sub> =0,00001 P <sub>2-4</sub> =0,003 3,8 (1,7-7,3)
2. АВ-ЭРБ	7/22,6	6/19,4	7/22,6	2/6,4	P <sub>1-2</sub> =0,75 P <sub>3-4</sub> =0,07 P <sub>2-4</sub> =0,13 7,8 (3,4-18,8)
3. СД-ЭРБ	18/58,1	10/32,3	19/61,3	3/9,7	P <sub>1-2</sub> =0,04 P <sub>3-4</sub> =0,00001 P <sub>2-4</sub> =0,03 4,4 (2,4-11,2)
4. Кишечная метаплазия (КМ)	31/100,0	29/93,5	31/100,0	21/67,7	P <sub>1-2</sub> =0,15 P <sub>3-4</sub> =0,00001 P <sub>2-4</sub> =0,01 3,9 (2,2-13,9)

5. Дисплазия (суммарно ДЛС+ДТС)	0/0	5/16,1	0/0	0/0	$P_{1-2}=0,02$ $P_{3-4}=1,0$ $P_{2-4}=0,02$ 6,2 (3,4-21,4)
---------------------------------------	-----	--------	-----	-----	---

Таким образом, мы впервые в России провели проспективное пятилетнее клиническое исследование эффективности различных схем терапии ГЭРБ у пожилых пациентов. Основные выводы этой работы заключаются в том, что оригинальный ИПП – эзомепразол имеет безусловное преимущество над дженериком омепразола для инициальной терапии симптомов ГЭРБ и эрозивного эзофагита. Пятилетнее наблюдение за больными ГЭРБ позволило прийти к заключению о равной эффективности ИПП для поддерживающей терапии ГЭРБ. Комбинация ИПП и препарата УДХК значительно эффективнее монотерапии с применением ИПП у пожилых пациентов с ПБ и эрозивным эзофагитом.

Таблица

12.

Динамика НЭРБ, ЭРБ и ПБ у больных с эрадикацией инфекции *H. Pylori* в ходе 5-летнего проспективного наблюдения.

Показатели		1.Исходно			2.Через 5 лет			P <sub>1-2</sub> НЭРБ ЭРБ ПБ
		НЭРБ	ЭРБ	ПБ	НЭРБ	ЭРБ	ПБ	
1.Б-ные, которым эрадикационная терапия не проводилась n= 94	абс.ч.	45	42	7	40	46	8	0,46
	%	47,9	44,7	7,4	42,5	49,0	8,5	0,56
								0,79
2.Вылеченные от инфекции <i>H. pylori</i> n= 373	абс.ч.	175	166	32	155	183	35	0,14
	%	46,9	44,5	8,6	41,6	49,1	9,4	0,21
								0,70
3.Не вылеченные от инфекции <i>H. pylori</i> n= 85	абс.ч.	36	42	7	30	47	8	0,35
	%	42,4	49,4	8,2	35,3	55,3	9,4	0,44
								0,79
P <sub>1-2</sub>		0,87	0,98	0,72	0,86	0,98	0,79	
P <sub>1-3</sub>		0,46	0,53	0,84	0,32	0,40	0,83	
P <sub>2-3</sub>		0,45	0,41	0,92	0,29	0,30	0,99	

Чрезвычайно важной проблемой современной гастроэнтерологии является исследование ассоциации *Helicobacter pylori* и ГЭРБ. Несмотря на то, что Европейский консенсус Маастрихт III провозгласил отсутствие

взаимосвязи между ними [Malfertheiner P. et al., 2007], количество разработок по этой теме не уменьшается [Corley D.A., et al., 2008; Niyama T., et al., 2009]. Для России этот вопрос актуален в связи с высокой распространенностью инфекции *Helicobacter pylori*. В этой связи мы выполнили еще одно исследование. Мы обнаружили, что проведение эрадикационной терапии не оказывало значимого влияния на динамику НЭРБ, ЭРБ и ПБ у пожилых больных за пятилетний период наблюдений (табл. 12).

В старших возрастных группах особое значение приобретает проведение обучающих школ, в рамках которых простым доступным языком с демонстрацией наглядных цифровых данных можно доказать необходимость изменения образа жизни, преодоления вредных привычек, регулярного обследования и лечения. Мы обнаружили существенное влияние их посещения на качество жизни пожилых больных ГЭРБ. Наибольшие различия между группами пациентов, получивших курсовое лечение в зависимости от факта посещения «Школы для больных ГЭРБ», были обнаружены по следующим показателям: общее состояние здоровья (General Health - GH) – 19,2%,  $p=0,0001$  и психическое здоровье (Mental Health - MH) – 11,1%,  $p=0,0001$ , что свидетельствовало о более низкой оценке своего физического здоровья и большем уровне тревожности и депрессии у не информированных лиц (рис. 14).

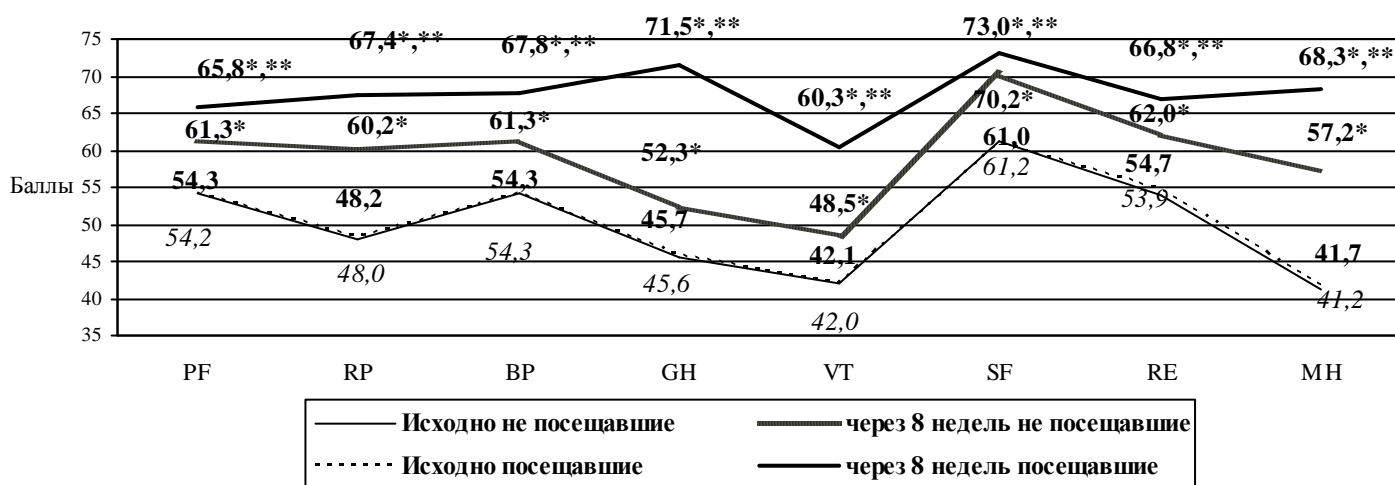
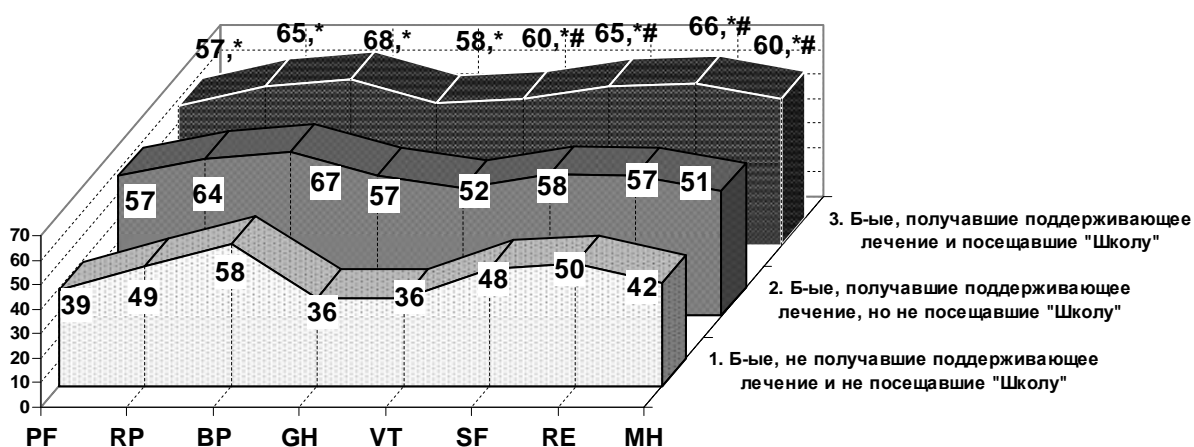


Рисунок 14. Динамика показателей шкал по данным опросника SF-36 у пожилых больных ГЭРБ исходно и на 8 неделе в зависимости от факта посещения «Школы для больных ГЭРБ». Примечание: *курсивом* изображены исходные показатели в группе больных, не посещавших «Школу для больных ГЭРБ»; \*  $p<0,05$  по отношению к исходному показателю в группе, \*\*  $p<0,05$  между сравниваемыми группами.

Динамический анализ качества жизни позволил установить, что отчетливые различия в показателях обоих компонентов здоровья между лицами, посещавшими и не посещавшими «Школу для больных ГЭРБ», с течением времени не только сохранились, но и стали более значительными

(рис. 15). Кроме того, особый интерес представляет впервые проведенное сравнение качества жизни между лицами, получавшими длительную поддерживающую терапию, в зависимости от факта обучения в «Школе для больных ГЭРБ». Мы не обнаружили различий по показателям физической составляющей здоровья, но установили наличие таковых по психологическому компоненту. Их значение в группе больных, не посещавших «Школу для больных ГЭРБ», было достоверно ниже (рис.15).

Таким образом, обучение в «Школе для больных ГЭРБ» оказывало самостоятельное долгосрочное влияние, способствующее формированию устойчивой доминанты на изменение образа жизни и продолжение лечения, приводящей к повышению жизненной активности, уровня положительных эмоций и значительно более высокой степени качества жизни.



Рису  
получения поддерживающей терапии ИПП и посещения «Школы для больных ГЭРБ». Примечание: \*  $p < 0,05$  группы 1-3, # группы 2-3

Подводя итоги выполненного исследования, следует констатировать наличие отчетливых клинических, эндоскопических и морфологических особенностей ГЭРБ в пожилом возрасте. Полученные нами данные показали, что ГЭРБ у пожилых пациентов является тяжелым заболеванием с прогрессирующим течением, ассоциированным с повышенным риском развития осложнений.

Особый интерес представляет установленная нами возможность прогнозирования неблагоприятного течения ГЭРБ, что имеет принципиальное значение для развития диагностических, профилактических и лечебных мероприятий. К сожалению, качество лечения больных ГЭРБ в настоящее время остается на невысоком уровне. В этой связи, полученные нами данные об эффективности различных схем терапии будут несомненно полезны для практических врачей.

В целом, результаты исследования вносят очевидный вклад в решение проблемы углубления представлений и совершенствования ведения больных ГЭРБ, а также создают значительные перспективы для новых разработок.

## ВЫВОДЫ

1. Структура основных пищеводных синдромов и распределение типичных клинических симптомов у пожилых лиц и больных зрелого возраста имеет выраженные отличия. Доля тяжелых эрозивных эзофагитов была выше в 1,2 раза, частота пищевода Барретта в 3,4 раза, а не злокачественных осложнений в 2,5 раза у пожилых больных по сравнению с пациентами зрелого возраста. Вместе с тем, частота изжоги среди пожилых пациентов при ЭРБ и ПБ была в 1,3-1,6 раза ниже, а частота отрыжки в 2,3-1,4 раза выше, чем у больных зрелого возраста. Столь выраженное отличие клинических проявлений ГЭРБ, ассоциировалось с отчетливой дифференциацией кислотной продукции в желудке и превалированием щелочных рефлюксов желудочного содержимого в пищевод у пожилых больных по сравнению с пациентами зрелого возраста.
2. У пожилых больных изжога была четко связана с частотой жалоб на отрыжку, ретростернальную боль и одинофагию, тогда как у больных зрелого возраста подобная закономерность не наблюдалась. Клиническая симптоматика у пожилых больных ГЭРБ являлась более многообразной, чем у пациентов зрелого возраста. У пожилых больных ГЭРБ частота диспепсии (82,7%), билиарной дисфункции (50,9%), запоров (56,3%) была значительно более высокой, чем у пациентов зрелого возраста (36,0%, 8,4%, 3,5%). Это свидетельствовало о системном характере и о более значительной роли нарушений моторики у пожилых больных ГЭРБ по сравнению с пациентами зрелого возраста.
3. Факторы риска типичных симптомов ГЭРБ имели отличия у пожилых лиц и пациентов зрелого возраста. Факторами риска изжоги у пожилых больных были злоупотребление алкоголем и курением табака, прием НПВП и аспирин, абдоминальное ожирение. У больных ГЭРБ зрелого возраста появлению изжоги способствовали курение табака при отсутствии влияния дозозависимости и избыточная масса тела.
4. Факторами риска НЭРБ у пожилых больных явились употребление алкоголя, табакокурение и избыточная масса тела; у лиц зрелого возраста - женский пол. Появлению ЭРБ способствовали у пожилых больных: с эффектом дозозависимости - злоупотребление алкоголем и табакокурением, ожирение и прием аспирина; у больных зрелого возраста – ГПОД и мужской пол. Факторами риска возникновения ПБ у пожилых больных явились: злоупотребление алкоголем и

- табакокурением, избыточная масса тела; у больных зрелого возраста - ГПОД, злоупотребление алкоголем и табакокурением.
5. Внепищеводные синдромы были более характерными для пожилых больных ГЭРБ (58,5%), чем для пациентов зрелого возраста (24,7%). Внепищеводные синдромы у пожилых лиц были представлены преимущественно сочетанием двух и более форм (67,9%), из них чаще в комбинации бронхопульмональных и оториноларингофарингеальных синдромов. У больных зрелого возраста частота моноформы достигала 86,6% с превалированием кардиальной формы. Частота внепищеводных синдромов у пожилых пациентов была одинаковой у лиц с НЭРБ, ЭРБ и ПБ. Среди больных зрелого возраста частота внепищеводных синдромов у больных с ПБ была в 3 раза выше, чем у больных с НЭРБ и ЭРБ. Факторами риска внепищеводных синдромов у пожилых больных установлены: злоупотребление табакокурением, прием небольшого объема алкоголя и наличие ожирения, причем в большей мере абдоминального. У пациентов зрелого возраста единственным фактором, влияющим на появление внепищеводных синдромов, явилось табакокурение у мужчин.
  6. Во время пятилетнего наблюдения за пожилыми больными вероятность прогрессирования НЭРБ в ЭРБ составила 46,4%, в ПБ - 2,5%. ЭРБ являлась стабильной формой у 66,8% больных, регрессировала в НЭРБ у 26,0% лиц, прогрессировала в ПБ – у 6,4% пациентов. Дисплазия эпителия н/трети пищевода возникла за период наблюдения у 8,1% больных с ПБ. Вероятность регрессирования ГЭРБ под влиянием пятилетнего медикаментозного лечения ПБ составила 19,3%. Ведущими факторами риска прогрессирования ГЭРБ у пожилых больных были выявлены: отсутствие поддерживающей терапии ИПП (ОШ 6,2; ДИ 1,8-8,8), абдоминальное ожирение (ОШ 3,1; ДИ 2,3-3,9), злоупотребление табакокурением (ОШ 2,3; ДИ 1,5-3,1), регулярное употребление алкоголя (ОШ 2,0; ДИ 1,1-2,7). В результате применения дискриминантного анализа составлены оригинальные формулы, подтвержденные патентом на изобретение РФ, позволяющие прогнозировать неблагоприятное течение ГЭРБ у пожилых больных с точностью 97,1%.
  7. У пожилых больных ГЭРБ была ассоциирована с антральным атрофическим гастритом (71,0%), относительно низкой частотой определения инфекции *H. pylori* (62,2%), реальным наличием атрофии в фундальном отделе (20,7%). У пациентов зрелого возраста структура слизистой оболочки желудка имела принципиальные отличия и характеризовалась низкой частотой атрофических изменений в антральном отделе (6,9%), относительно высокими показателями частоты инфекции *H. pylori* (77,9%) и отсутствием атрофии в фундальном отделе желудка. У пожилых больных с ПБ по сравнению с пациентами с НЭРБ частота атрофии в антральном отделе была выше в 1,25 раза, кишечной метаплазии в 1,7 раза, в фундальном отделе



- частота атрофии превышала показатели больных с НЭРБ в 2 раза. У пациентов зрелого возраста аналогичные закономерности подтверждались в антральном отделе, но не определялись в теле желудка.
8. У пожилых больных ГЭРБ, в отличие от пациентов зрелого возраста, слизистая оболочка дистального отдела пищевода характеризовалась более выраженными дисрегенераторными и дистрофическими явлениями в сочетании с более высокой активностью воспалительных изменений. У больных с ПБ в обеих возрастных группах регистрировались однонаправленные изменения, которые проявлялись гиперплазией базального слоя и удлинением сосочков эпителия н/трети пищевода. Максимальные показатели воспалительной активности наблюдались у пациентов с эрозивным эзофагитом и язвами пищевода как у пожилых, так и пациентов зрелого возраста.
  9. Открытое рандомизированное исследование в параллельных группах позволило продемонстрировать более высокую эффективность и безопасность эзомепразола при инициальной терапии у пожилых больных ГЭРБ как для быстрого купирования изжоги, так и для заживления эрозий в пищеводе в течение 4 и 8 недель. Пятилетнее проспективное исследование эффективности различных ИПП для поддержания ремиссии ГЭРБ не обнаружило отчетливых преимуществ при сравнении результатов применения эзомепразола, пантопразола, лансопразола и омепразола. Пятилетняя поддерживающая терапия ИПП не сопровождалась отчетливыми побочными явлениями и позволяла добиться контроля над симптомами у 81,8% пациентов (терапия по требованию) и у 95,1% больных (при ежедневном приеме ИПП). Отсутствие поддерживающей терапии ИПП не давало возможности контроля над симптомами у 76,9% пациентов.
  10. Пятилетнее открытое проспективное исследование в параллельных группах позволило обнаружить, что эффективность комбинированной терапии омепразолом в суточной дозе 40 мг и УДХК в суточной дозе 10 мг/кг способствовала положительной динамике, заключающейся в отсутствии определения метаплазированного эпителия, у 32,3% больных с пищеводом Барретта, тогда как монотерапия омепразолом в суточной дозе 40 мг позволила достигнуть аналогичного результата у 6,5% пациентов. Частота диагностики эрозивного эзофагита снизилась через 5 лет терапии с 80,6% до 51,6% ( $p=0,02$ ) в группе омепразола и с 86,7% до 16,1% ( $p<0,001$ ) в группе приема омепразола и препарата УДХК

### **Практические рекомендации**

1. Значительная клиническая динамика у лиц пожилого возраста с симптомами ГЭРБ диктует необходимость ежегодно производить

- эндоскопическое обследование верхних отделов ЖКТ и тщательного диспансерного наблюдения.
2. Больным пожилого возраста с диагнозом ГЭРБ целесообразно оценить риск неблагоприятного течения заболевания. Больные, имеющие высокий риск, подлежат динамическому диспансерному наблюдению с поддерживающей терапией ИПП.
  3. Всем больным пожилого возраста с трудно контролируемые заболеваниями сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, ЛОР-органов и полости рта должно быть выполнено углубленное гастроэнтерологическое обследование для исключения ГЭРБ.
  4. Для инициальной терапии больным ГЭРБ пожилого возраста (особенно при наличии эрозивного эзофагита) целесообразно назначать оригинальные ИПП последнего поколения. Для поддерживающей терапии ГЭРБ эффективные дженерики ИПП могут применяться на равных правах с оригинальными препаратами.
  5. В клинической практике ведения больных с ПБ комбинация ИПП в суточной дозе 40 мг и препарата УДХК в суточной дозе 10 мг/кг является более предпочтительной, чем монотерапия ИПП.

#### **Список работ, опубликованных по теме диссертации Статьи в изданиях, рекомендованных ВАК**

1. Онучина, Е.В. Симптоматология эрозивной формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных пожилого и старческого возраста /Е.В. Онучина //Сибирский Медицинский Журнал. – 2006. - № 2. - С.51-53.
2. Онучина, Е.В. Пищевод Барретта: возможности терапевтического ведения больных /Е.В. Онучина //Сибирский медицинский журнал. - 2008. - №5. - С.9-12.
3. Сравнительное исследование применения эзомепразола и омепразола для инициальной терапии больных ГЭРБ разного возраста /Е.В. Онучина, С.И. Брикова, Е.В. Бушкова и др. //Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2009. - №7. - С.83-90.
4. Эффективность применения альгинатов в лечении изжоги у беременных /Е.В. Онучина, Э.А. Горобец, А.А. Рожанский, В.В. Цуканов //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2009. - №6.- С.23-27.
5. Симптомы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у беременных /Е.В. Онучина, Э.А. Горобец, А.А. Рожанский, В.В. Цуканов //Лечащий врач. - 2010. - №2. - С.88-90.
6. Онучина, Е.В. Проспективное пятилетнее наблюдение ГЭРБ у лиц пожилого и старческого возраста /Е.В. Онучина, В.В. Цуканов //Клиническая геронтология. - 2010. - №1-2. - С. 34-38.

7. Особенности распространенности и факторов риска ГЭРБ у представителей различных поло-возрастных групп /В.В. Цуканов, Н.Н. Буторин, Е.В. Онучина, и др. //Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.-2010.- №5.-С.38-42.
8. Перекисное окисление липидов и функция антиоксидантной защиты у больных с различными вариантами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни /М.Е. Солоденова, В.В. Цуканов, Е.В. Онучина, Н.Н. Буторин //Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2010. - №6. - С. 19-23.
9. Онучина, Е.В. Использование препарата Гевискон для купирования симптоматики пищеводных, внепищеводных синдромов и функциональной диспепсии у больных ГЭРБ пожилого и старческого возраста /Е.В. Онучина, С.И. Брикова, В.В. Цуканов //Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.-2010.- №10.- С.80-86.
10. Онучина, Е.В. Применение препарата УДХК (Урсосан) в терапевтическом ведении больных ПБ /Е.В. Онучина, В.В. Цуканов, М.Ф. Осипенко //Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.-2010.- №12.-С.96-101.

#### **Научные статьи, тезисы**

11. Онучина, Е.В. Клинические наблюдения внепищеводных проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни /А.Н. Калягин, Е.В. Онучина, А.А. Рожанский //Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии.- 2003.- № 16.- С.162-165.
12. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у пожилых /Е.В. Онучина, Н.Д. Романенко, С.И. Брикова, В.В. Кузьмин //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2004. – Т. 14, №5 (Приложение № 23).- С.11.
13. Онучина, Е.В. Клиническая картина гастроэзофагеальной рефлюксной болезни /Е.В. Онучина //Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: матер. науч.-практ. конф. - Иркутск, 2004 - С. 10-14.
14. Клинико-эпидемиологические особенности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у лиц пожилого и старческого возраста /Е.В. Онучина, С.И. Брикова, Е.Н. Мурзабекова, И.В. Усольцев //Материалы 6-ой Вост.-Сиб. гастроэнтерологической конференции «Клинико-эпидемиологические и этно-экологические проблемы заболеваний органов пищеварения». – Красноярск, 2005.- С. 19-23.
15. Некоторые кардиологические аспекты гастроэзофагеальной рефлюксной болезни /Е.В. Онучина, А.А. Рожанский, А.В. Березин, Е.Н. Балагурова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология: тез. докл. V съезда научного общества гастроэнтерологов России. – М.: Анахарсис, 2005. – С. 657-658.

16. Онучина, Е.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у лиц пожилого и старческого возраста /Е.В. Онучина //Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии.- 2005. - № 19. - С.46-47.
17. Онучина, Е.В. Some cardiological manifestations of gastroesophageal reflux disease /E.V. Onuchina //Abstracts of the XII Symposium of Russia-Japan Medical Exchange. - Krasnoyarsk, 2005.- P. 219-220.
18. Онучина, Е.В. Клинико-эндоскопические проявления эрозивной формы рефлюксной болезни у лиц пожилого и старческого возраста /Е.В. Онучина, С.И. Брикова, Н.Д. Романенко //Клиническая геронтология. - 2006. - № 9. - С.35.
19. Сравнительная характеристика клинических и эндоскопических проявлений ЭРБ у больных разных возрастных групп /Е.В. Онучина, А.А. Рожанский, Р. В. Казакова и др. //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2006. – Т. 15, №5 (Приложение № 28).- С.10.
20. Онучина, Е.В. Изменение структуры патологии верхних отделов ЖКТ у больных пожилого и старческого возраста /Е.В. Онучина, Е.В. Казакова //Гастроэнтерология Санкт-Петербурга.- 2006.- №1-2.- С.112.
21. Сравнительная характеристика больных эрозивной формой ГЭРБ разных возрастных групп /Е.В. Онучина, А.А. Рожанский, Р.В. Казакова и др. //Материалы 6-ой Вост.-Сиб. гастроэнтерологической конференции «Клинико-эпидемиологические и этно-экологические проблемы заболеваний органов пищеварения». – Красноярск, 2006. – С. 5-9.
22. Частота метаплазии и дисплазии в слизистой пищевода у больных ГЭРБ пожилого и старческого возраста /Е.В. Онучина, Е.В. Казакова, С.И. Брикова, В.В. Цуканов //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии – 2007. - Т. 17, №5 (Приложение №30). - С.12.
23. Гистологические изменения в эзофагобиоптатах больных ГЭРБ пожилого и старческого возраста /Е.В. Онучина, Е.В. Казакова, С.И. Брикова, В.В. Цуканов //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии – 2007. - Т. 17, №5 (Приложение №30). - С.12.
24. Изменения в гастробиоптатах антрального отдела желудка больных ГЭРБ пожилого и старческого возраста /Е.В. Онучина, Е.В. Казакова, С.И. Брикова, В.В. Цуканов //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии – 2007. - Т. 17, №5 (Приложение №30). - С.32.
25. Онучина, Е.В. К вопросу об изжоге в пожилом и старческом возрасте /Е.В. Онучина, С.И. Брикова, Н.Д. Романенко //Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2007. - №1-2 - С.83.
26. Онучина, Е.В. Частота встречаемости изжоги и факторы, влияющие на ее возникновение у госпитального контингента больных старше 60 лет /Е.В. Онучина //Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология:

- тез. докл. VII съезда научного общества гастроэнтерологов России. – М.: Анахарсис, 2007. – С. 99.
27. Онучина, Е.В. Анализ обращаемости по поводу патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта у амбулаторного контингента больных разных возрастных групп /Е.В. Онучина, Е.С. Баглушкина, А.Г. Вихрова //Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра - 2007.- №5. - С.143.
  28. Морфологические особенности ГЭРБ у лиц пожилого и старческого возраста /Е.В. Онучина, Е.В. Казакова, С.И. Брикова, А.А. Рожанский, Р.В. //Материалы 6-ой Вост.-Сиб. гастроэнтерологической конференции «Клинико-эпидемиологические и этно-экологические проблемы заболеваний органов пищеварения». – Красноярск, 2007. – С. 16-22.
  29. Онучина, Е.В. Необходимость раннего эндоскопического и морфологического исследований рефлюкс-эзофагита у больных ГЭРБ пожилого и старческого возраста /Е.В. Онучина //Восстановительная и профилактическая медицина: материалы 8 междунар. науч. конф. - Иркутск, 2007. - С.79-81.
  30. Онучина, Е.В. Частота выявления *H.pylori* у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью пожилого и старческого возраста /Е.В. Онучина, В.В. Цуканов //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2008.- Т. 18, №5 (Приложение №32).- С.13.
  31. Морфологические особенности эзофагита по материалам аутопсий /Е.В. Онучина, А.П. Шкилевич, М.В. Нелаев и др. //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2008.- Т. 18, №5 (Приложение №32).- С.14.
  32. Превалирование эзофагита у лиц пожилого и старческого возраста по материалам аутопсий /Е.В. Онучина, А.П. Шкилевич, М.В. Нелаев и др. //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2008.- Т. 18, №5 (Приложение №32).- С.14.
  33. Онучина, Е.В. Подходы к терапевтическому ведению больных с пищеводом Барретта /Е.В. Онучина //Материалы 8-й Восточно-Сибирской гастроэнтерологической конференции с международным участием: «Клинико-эпидемиологические и этно-экологические проблемы заболеваний органов пищеварения» и Красноярской краевой гастроэнтерологической конференции – Красноярск, 2008. – С. 10-20.
  34. Onuchina, E.V. Infection *H.pylori* in the patients with GERD of elderly and senile age /Onuchina, V.V. Tsukanov //Helicobacter.-2008.- V. 13, N 5.-P. 444.
  35. Онучина, Е.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, атрофический гастрит и инфекция *H.pylori* у лиц пожилого и старческого возраста /Е.В. Онучина, В.В. Цуканов //Клиническая геронтология.- 2008.- №9. - С.28-29.

36. Онучина, Е.В. Злокачественный потенциал гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) у лиц пожилого и старческого возраста /Е.В. Онучина, В.В. Цуканов //Гастроэнтерология Санкт-Петербурга.- 2008. - №2-3.- А.312.
37. Релцер в лечении больных кислотозависимыми заболеваниями /Е.В. Онучина, А.А. Рожанский, Р.В. Казакова и др. //Сборник материалов XV российского национального конгресса «Человек и лекарство». – М., 2008.- С.252-253.
38. Onuchina, E.V. The prevalence of *H. pylori* infection in the patients with different clinical forms gastroesophageal reflux disease (GERD) /E.V. Onuchina, V.V. Tsukanov //Helicobacter.-2009.-V.14, N 5. - P. 370.
39. Онучина, Е.В. Особенности инфекции *H. pylori* у больных ГЭРБ разных возрастных групп /Е.В. Онучина, В.В. Цуканов //Гастроэнтерология Санкт-Петербурга - 2009. - №2-3. – С. 210.
40. Онучина, Е.В. Исходы ГЭРБ у лиц пожилого и старческого возраста /Е.В. Онучина, В.В. Цуканов //Материалы 9-ой Вост.-Сиб. гастроэнтерологической конференции «Клинико-эпидемиологические и этно-экологические проблемы заболеваний органов пищеварения». – Красноярск, 2009. – С. 23-27.
41. Онучина, Е.В. Симптом ночной изжоги у больных ГЭРБ разных возрастных групп /Е.В. Онучина, В.В. Цуканов //Материалы 10-ой Вост.-Сиб. гастроэнтерологической конференции «Клинико-эпидемиологические и этно-экологические проблемы заболеваний органов пищеварения». – Красноярск, 2010. – С. 28-37.
42. Внепищеводная форма гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у лиц пожилого и старческого возраста /Е.В. Онучина, С.И. Брикова, Н.Д. Романенко, Л.Н. Бродач //Практическая гериатрия: материалы конференции - Иркутск, 2010. - С. 45-48
43. Частота внепищеводных проявлений ГЭРБ у больных разных возрастных групп /Е.В. Онучина, С.И. Брикова, А.А. Рожанский, В.В. Цуканов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология: тез. докл. X съезда научного общества гастроэнтерологов России. – М.: Анахарсис, 2010. – С.47.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия  
АКП - аденокарцинома пищевода  
БА – бронхиальная астма  
ВКП - вторичный короткий пищевод  
ГБС – гиперплазия базального слоя  
ГПОД - грыжа пищеводного отверстия диафрагмы  
ГЭР - гастроэзофагеальный рефлюкс  
ГЭРБ - гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь  
ДГР - дуоденогастральный рефлюкс  
ДЛС - дисплазия легкой степени  
ДОП – дистальный отдел пищевода  
ДС ПБ – длинный сегмент пищевода Барретта  
ДТС - дисплазия тяжелой степени  
ИБС – ишемическая болезнь сердца  
ИМТ - индекс массы тела  
ИПП - ингибитор протонной помпы  
КМ - кишечная метаплазия  
КС ПБ - короткий сегмент пищевода Барретта  
Н<sub>2</sub>ГБ – блокаторы Н<sub>2</sub> гистаминовых рецепторов  
НК - недостаточность кардии  
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты  
НПС – нижний пищеводный сфинктер  
НЭРБ - неэрозивная рефлюксная болезнь  
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения  
ОТ – окружность талии  
ПБ - пищевод Барретта  
РЭ - рефлюкс-эзофагит  
СД – сахарный диабет  
СО - слизистая оболочка  
СРК – синдром раздраженного кишечника  
УДХК - урсодеоксихолиевая кислота  
УЗИ – ультразвуковое исследование  
УС – удлинение сосочков  
ФД - функциональная диспепсия

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких  
ЭКГ - электрокардиография  
ЭРБ - эрозивная рефлюксная болезнь  
ЭФГДС – эндоскопическая фиброгастродуоденоскопия  
ЭхоКГ - эхокардиография  
ЭЭ - эрозивный эзофагит

Библиотека литературы по функциональной гастроэнтерологии:  
<http://www.gastroscan.ru/literature/>