

На правах рукописи

ОСАДЧУК Максим Михайлович

**ПАЦИЕНТ С ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ
БОЛЕЗНЬЮ В ОБЩЕЙ ВРАЧЕБНОЙ ПРАКТИКЕ:
АЛГОРИТМ ДИАГНОЗА, ИНДИВИДУАЛИЗАЦИЯ
ВМЕШАТЕЛЬСТВА**

14.01.04 – внутренние болезни

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

САМАРА - 2010

Работа выполнена в ГОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет Росздрава».

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук профессор Мовшович Борис Львович

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук доцент Давыдкин Игорь Леонидович

Доктор медицинских наук профессор Шептулин Аркадий Александрович

Ведущая организация:

ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет» Росздрава

Защита состоится “___” _____ 2010 года в ___ часов на заседании диссертационного совета Д 208.085.05 при ГОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет Росздрава» (443021, г. Самара, пр. К. Маркса, 165 “Б”).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ГОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет Росздрава» (443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, 171).

Автореферат разослан «___» _____ 2010 года.

Ученый секретарь

доктор медицинских наук профессор

Н.О. Захарова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) является важной медицинской и социально-экономической проблемой современного общества [Ивашкин В.Т. и соавт., 2010; Lee T.J., 2009]. По данным различных авторов, 40-50% населения России и зарубежных европейских стран с различной частотой испытывают изжогу [Маннаников И.В., 2008; Dent J. et al., 2009]. При этом диагноз ГЭРБ ставится, не менее чем 45-80% пациентам с изжогой [Трухманов А.С. и соавт., 2009; Маев И.В. и соавт., 2009]. Значительное падение качества жизни у пациентов, страдающих ГЭРБ, широкое распространение и хроническое течение заболевания обуславливает высокий уровень затрат на его лечение [Голубев Н.Н. и соавт., 2009].

Актуальность изучения поэтапной диагностики и тактики ведения больных с ГЭРБ базируется на получении новых этиопатогенетических и диагностических данных, дающих возможность оптимизировать систему оказания медицинской помощи в системе общей врачебной практики (ОВП). Это позволит верифицировать заболевание на ранних этапах его развития и предотвратить развитие тяжелых осложнений, включая язвы, стриктуры, пищевод Барретта и рак пищевода. На стадии изучения находится проблема связи ГЭРБ с полом, социальной принадлежностью, степенью материальной обеспеченности, типом отношения пациента к болезни.

В последние годы появились данные о роли диффузной эндокринной системы в формировании и хронизации ГЭРБ, что требует более детального изучения их патогенетических взаимоотношений [Шептулин А.А., 2009, 2010]. Все выше изложенное вносит существенные трудности в обеспечение организации медицинской помощи пациентам с ГЭРБ в ОВП, в связи с чем повышение эффективности диагностики и оптимизация лечения данной категории больных является актуальной научной задачей.

Цель работы. Повышение эффективности диагностики и качества вмешательства у пациентов с ГЭРБ в условиях общей врачебной практики.

Задачи исследования

- Моделируя работу команды первичной медико-санитарной помощи (ПМСП), провести обследование репрезентативной субпопуляции взрослого городского населения с целью определения распространенности заболеваний, протекающих с симптомом изжоги, в различных группах населения с учетом полового, возрастного и социального статуса.

- Методом скрининга 1-го, 2-го и 3-го уровней верифицировать нозологический диагноз ГЭРБ, основываясь на клинических, эндоскопических, морфологических и иммуноморфологических признаках (определение эндокринных клеток пищевода и желудка, секретирующих нейротензин и эндотелин-1). Изучить психологический статус пациентов, индекс кооперации (ИК), возможность психотерапевтического потенцирования как способа модификации низкого ИК

у больных с ГЭРБ, особенности «подхода» к пациенту в контексте семейного и микросоциального окружения.

- Разработать и реализовать дифференцированные методики вмешательства в естественное течение ГЭРБ с учетом форм заболевания, психологического и социального статуса пациента.

- Разработать клинический алгоритм диагностики, прогноза и ведения пациентов с ГЭРБ.

- Определить эффективность вмешательства, используя критерии доказательной медицины.

Научная новизна. Впервые в ОВП для пациентов с ГЭРБ определены оптимальные модули терапии, семейной профилактики и воспитания, дифференцированные с учетом соматического диагноза, психологического и социального статуса пациента.

Впервые на основе иммуногистохимических параметров нейротензин - и эндотелин-1-продуцирующих клеток пищевода и желудка выработаны критерии трансформации неэрозивной формы ГЭРБ (НФГЭРБ) в эрозивную.

Практическая значимость. По материалам регистра определена реальная распространенность ГЭРБ среди взрослого населения участка ВОП. Выработаны доступные ВОП алгоритмы верификации и дифференциальной диагностики у пациентов с проблемой здоровья «изжога», основанные на анкетировании, хромоэзофагогастроскопии с конго-рот и метиленовым синим. Определен психологический и социальный профиль пациентов ВОП с различными формами ГЭРБ. Показаны возможности психотерапевтического потенцирования в повышении ИК в тандеме врач-пациент. Разработаны программы вмешательства (лечение-семейная профилактика- семейное воспитание), оптимальные и доступные для ОВП разных типов (сельская амбулатория, офис, городская поликлиника). Выработанные и апробированные клинические рекомендации (guidelines) «Пациент с проблемой здоровья «изжога»» могут быть использованы в работе и обучении ВОП и медицинских сестер ОВП.

Положения, выносимые на защиту

1. Распространенность проблемы пациента «изжога» на участке ВОП – 18%. Наиболее частая причина указанного симптома в ОВП – ГЭРБ (16,2%).

2. Диагностические и прогностические критерии ГЭРБ основаны на клинических, эндоскопических, рН- метрических, хромоэзофагогастроскопических параметрах и функционально-морфологических показателях эпителиальных клеток слизистой оболочки пищевода, секретирующих нейротензин и эндотелин-1; иммуногистохимические параметры позволяют верифицировать хронический гастрит, ассоциированный с ГЭРБ.

3. Индивидуализация диагноза ВОП при ГЭРБ достигается рациональным сочетанием нозологического диагноза, психологического и социального статус-

сов. С целью повышения ИК в тандеме врач-пациент целесообразно использовать метод психотерапевтического потенцирования.

4. Фармакоэкономическая целесообразность вмешательства в течение ГЭРБ определяется формой заболевания и социальным статусом больного.

Апробации работы. По теме работы в центральной и местной печати опубликовано 11 работ. Материалы диссертационного исследования опубликованы в двух журналах, рекомендованных ВАК РФ для кандидатских и докторских диссертаций, доложены на 13 и 15 Российской Гастронеделях (Москва, 2007, 2009), на 73 и 74 итоговых научных конференциях студенческого научного общества (Самара, 2005, 2006). По результатам кандидатского диссертационного исследования утверждено одно рационализаторское предложение. Номер государственной регистрации темы диссертации 01200902172.

Практическое использование полученных результатов. Разработанные программы верификации нозологического диагноза, оценки психологического и социального статуса пациентов с ГЭРБ используются в работе и обучении ВОП.

Результаты исследования применяются в работе отделений ВОП муниципальных медицинских учреждений городской поликлиники №3 и городской больницы №7 г. Самары, в терапевтическом отделении №1 Областного клинического госпиталя ветеранов войн г. Самары. Материалы диссертации реализуются в учебном процессе на циклах первичной специализации и усовершенствования ВОП на кафедре семейной медицины Института последипломного образования ГОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет Росздрава».

По теме диссертации в Самарском военно-медицинском институте утверждено рационализаторское предложение № 827 от 14 марта 2007 г «Метод ведения пациентов призывного возраста с проблемой здоровья «изжога, отрыжка, срыгивание, дисфагия» в общей врачебной практике».

ОБЪЕМ И СТРУКТУРА ДИССЕРТАЦИИ. ДИССЕРТАЦИЯ СОСТОИТ ИЗ ВВЕДЕНИЯ, ОБЗОРА ЛИТЕРАТУРЫ, ЧЕТЫРЕХ ГЛАВ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ, ЗАКЛЮЧЕНИЯ, ВЫВОДОВ, ПРАКТИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ, СПИСКА ЛИТЕРАТУРЫ, ВКЛЮЧАЮЩЕГО 257 ИСТОЧНИКОВ, ИЗ КОТОРЫХ 70 ОТЕЧЕСТВЕННЫХ И 187 ИНОСТРАННЫХ. ТЕКСТ ДИССЕРТАЦИИ ИЗЛОЖЕН НА 177 МАШИНОПИСНЫХ СТРАНИЦАХ, ИЛЛЮСТРИРОВАН 39 ТАБЛИЦАМИ И 20 РИСУНКАМИ.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Общая характеристика обследованных пациентов

Моделировалась работа команды первичной медико-санитарной помощи (ПМСП) на базе участка ВОП ММУ ГП№9 Октябрьского района г.Самары (взрослое население участка ВОП – 1626 чел.). Из состава первичной выборки

команде ПМСП удалось осмотреть 1509 чел. (92,9%), среди них было 633 (41,9%) мужчин и 876 (58,1%) женщин, в возрасте от 18 до 71 года. Активно выявлено 292 чел. с симптомом изжоги, возникающей два и более раз в неделю (19,4% от субпопуляции).

Всего в исследование включены 245 пациентов с неосложненным течением ГЭРБ, что составило 16,2% субпопуляции и 91,4% больных с указанной патологией. Основной массив пациентов, обследованных командой ПМСП, главным проявлением которого была изжога составили больные с НФГЭРБ (167 чел.) и эрозивной (78 чел.) формой ГЭРБ (ЭФГЭРБ). Выборки больных были достаточны и сопоставимы по полу и возрасту.

Исходный высокий ИК определялся у 170 чел. (69,4%) с ГЭРБ. У 21 чел. (8,6%), в результате психотерапевтического потенцирования, низкий ИК удалось преформировать до приемлемого. После проведенного психотерапевтического потенцирования у 54 (22%) пациентов с ГЭРБ, compliance оставался низким (38 чел. с НФГЭРБ и 16 чел. с ЭФГЭРБ). Ими выполнялась редуцированная программа обследования и лечения – без «Школы пациента». Данная когорта пациентов составила группу сравнения в фармакоэкономическом анализе лечения.

В ходе проведенного обследования 47 пациентов с изжогой были исключены из исследования: 24 - в связи с отсутствием у них ГЭРБ (язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки - 9, язвенная болезнь желудка - 2, функциональная изжога - 9, рак желудка - 1, рак пищевода - 1, кандидозный эзофагит - 1, ахалазия кардии - 1); 23 - с ГЭРБ: из них 19 - с осложнением ГЭРБ в виде пищевода Барретта; 3 - с язвой пищевода и 1 – со стриктурой пищевода.

Группы сравнения были представлены 18 практически здоровыми (добровольцы) (1-я группа) и 30 больными с хроническим геликобактерным гастритом (ХГГ) (2-я группа).

Методы исследования

Клинические методы. Оценивались жалобы, анамнез и данные объективного исследования.

Эндоскопическое исследование желудка и пищевода. Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) выполнялась панэндоскопами фирмы «Olympus» (Япония) с торцевой оптикой и эндокамерой фирмы «Lemke» (Германия) по общепринятой методике, с проведением видеозаписи и последующей компьютерной обработкой изображения. Для *хромоэзофагоскопии* использовалась: окраска 0,5% водным раствором метиленового синего по методу M.V. Fennerty (1994), селективно окрашивающего в синий цвет участки метаплазированного кишечного эпителия и 0,3% раствором конго-рот для верификации кислотного рефлюкса и способности желудка к секреции соляной кислоты.

Внутрипищеводная и внутрижелудочная рН-метрия. Для рН-метрии использовался автономный индикатор кислотности желудка АГМ-01 («Исток-Система», г.Фрязино). Перед работой производилась калибровка зондов в стандартных буферных растворах (рН=1,68 и 6,86). Длительность зондовой рН-метрии составляла 2 часа. Исследование проводилось по унифицированной мето-

дике, описанной Е.Ю. Линаром (Рига, 1974). Электроды устанавливались в нижней трети пищевода, в теле желудка и в антральном отделе. Результаты внутрижелудочной рН-метрии оценивались согласно критериям, рекомендованным А.В. Яковенко (2001).

Общая морфология слизистой оболочки пищевода и желудка и бактериоскопия. Морфологические исследования выполнены в отделе клеточной биологии и патологии Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН при консультации заведующего отделом профессора И.М. Кветного и на базе клиник Самарского военно-медицинского института при консультации зав. патологоанатомическим отделением В.П. Детюченко.

Материал для цитологического и гистологического исследования забирался из слизистой оболочки дистального отдела пищевода и антрального отдела желудка. Прицельная биопсия в дистальном отделе пищевода проводилась из 2-4 диаметрально противоположных точек, расположенных на 1-1,5 см выше зубчатой линии. При наличии эрозий и язв материал дополнительно забирался из края дефекта. Использовали методику цитологического исследования мазков-отпечатков биоптатов слизистой оболочки пищевода и желудка для выявления вида и степени клеточной инфильтрации, обнаружения явлений метаплазии и атрофии эпителия. При морфологическом исследовании желудка активность хронического воспаления, явления атрофии, кишечной метаплазии оценивались полуколичественно (слабые, умеренные, выраженные) с использованием визуально-аналоговой шкалы [Dixon M. et al., 1996].

Верификацию Helicobacter pylori (HP) в слизистой оболочке антрального отдела желудка проводили гистиобактериоскопическим методом (окраска по Романовскому-Гимзе) в соответствии с рекомендациями, предложенными Л.И. Аруином (1998). Выделяли три степени обсеменения: I - (незначительная) – до 20 микробных тел в поле зрения; II - (умеренная) – от 20 до 50; III - (выраженная) – более 50 микробных тел в поле зрения. Гистиобактериоскопию дополняли полимеразно-цепной реакцией (ПЦР) из биоптатов антрального отдела желудка. Для индикации HP использовали ПЦР – тест - системы «АмплиСенс - Helicobacter pylori-520» (ЦНИИЭ МЗ РФ, Москва). Праймеры данной тест-системы видоспецифичны – детектируют фрагмент гена 16S рНК.

Иммуногистохимический метод. Для верификации клеток, иммунопозитивных к эндотелину-1 и нейротензину, в качестве первичных антител применяли моноклональные мышинные антитела к эндотелину-1 (Novocastra, титр 1:500) и нейротензину (Sigma, St. Louis, USA, титр 1 : 200). Иммуногистохимический анализ проводился у пациентов с ГЭРБ с частотой обострения два и более раз в год.

Морфометрический анализ и электронно-микроскопическое исследование проводились с помощью системы компьютерного анализа микроскопических изображений Nikon. Морфологические изображения, поступающие через оптическую систему микроскопа Nikon Eclipse 400 (увеличение x320: объектив ×40, окуляр ×10, фильтр ×0,8), регистрировались цифровой цветной

видеокамерой (Nikon), вмонтированной в тубус микроскопа и передавались в компьютер Pentium-4. Количество клеток подсчитывалось в 5 полях зрения при указанном увеличении и цифровые данные пересчитывались на 1 мм² с помощью пакета прикладных морфометрических программ Videotest. Электронно-микроскопическое исследование проводили на материале, фиксированном в 2,5% глутаральдегиде с последующей дофиксацией 4% осмием. Материал заливали в смесь эпонов. Срезы (250-300 А), полученные на ультратоме LKB-7A (LKB, Malmo, Sweden), контрастировали уранил-ацетатом и цитратом свинца, после чего изучали и фотографировали в электронном микроскопе JEM-100S (JEOL, Tokyo, Japan).

Методы оценки психологического статуса. Использован психодиагностический опросник Института клинической психиатрии им. В.М. Бехтерева (Личко А.Е., Ивашов Н.Я., 1980, 1988, 1993) – тест «тип отношения к болезни» (ТОБ). Данная методика позволяет диагностировать 12 ТОБ: гармоничный, анозогностический, эргопатический, тревожный, ипохондрический, неврастенический, меланхолический, апатический, сензитивный, эгоцентрический, паранойяльный, дисфорический. Тест ТОБ оценивался по матрице ответов, которые создавали тестовый профиль, оцениваемый в баллах. В заключении указывали доминирующий ТОБ.

Для оценки тревожности мы пользовались *шкалой самооценки и оценки тревожности Ч. Спилбергера*. По данной шкале тревожность классифицируется как низкая (до 30 баллов), умеренная (31-45 баллов) и высокая (46 и более).

Для оценки выраженности депрессивного синдрома использовали *шкалу депрессии Цунга*. По данной шкале депрессия классифицируется как легкая (50-59 баллов), субдепрессия - маскированная депрессия (60-69 баллов), истинное депрессивное состояние (70 баллов и более).

Для определения качества жизни (КЖ) использовался *опросник SF-36 (Short Form)*, предложенный J.E. Ware et al. (1992). Результаты исследования КЖ выражали в баллах (0 баллов – наихудшее КЖ, 100 баллов – наилучшее).

Социометрические методы. Исследование социального статуса проводилось в соответствии с рекомендациями НИИ организации и информатизации здравоохранения МЗ РФ (Москва). По общепринятым критериям *бедными* считали лиц с подушевым доходом ниже или равным прожиточному минимуму, малообеспеченными с доходом от одного до двух прожиточных минимумов, среднеобеспеченными с доходом в 3-4 раза выше прожиточного минимума, высокообеспеченными – с доходом в 5-8 и более раз выше прожиточного минимума.

Методы вмешательства. Дифференцированные программы вмешательства определялись соматическими, психологическими и социальными параметрами пациента [Денисов И.Н., Мовшович Б.Л., 2001, 2005] и включали семейное воспитание, семейную профилактику, немедикаментозное и медикаментозное лечение. Методику *психотерапевтического потенцирования* использовали у пациентов с низким ИК. У личностей с некорректируемым низким ИК использовали редуцированные программы: плановая терапия до достижения

клинической ремиссии: при НФГЭРБ – 4 нед.; при ЭФГЭРБ - 8 нед.

Фармакоэкономические показатели. Единицей измерения эффективности в исследовании был процент вылеченных больных (по клиническим признакам – купирование клинической симптоматики и нормальное состояние слизистой оболочки пищевода, эффективность проводимой эрадикационной терапии НР). Для каждой альтернативной схемы лечения больных был рассчитан коэффициент «затраты-эффективность» по формуле:

$$CEA = [DC (A+B+C...) + IC] / EF,$$

где CEA - коэффициент «затраты-эффективность» (показывает затраты, приходящиеся на единицу эффективности, например, на одного вылеченного больного); DC - прямые затраты (стоимость препаратов на курс лечения больных), где A, B, C - стоимость курсового лечения препаратами разных групп; IC – косвенные затраты (они составили 0, так как больные лечились амбулаторно), EF - эффективность лечения (процент вылеченных больных). Расчеты проводились в соответствии с рекомендациями Ю.Б.Белоусова и соавт. (2002), И.В. Маева и соавт. (2006).

Методы математической обработки материала и доказательной медицины. Методологической основой данного исследования явились принципы научно обоснованной медицинской практики (Evidence-based medicine) [Власов В.В., 1997; Шпигель А.С. и соавт, 2002]. При обработке материала определялись средние значения, стандартное отклонение, ошибка, доверительный интервал. При сравнении средних показателей между различными группами использовали t - критерий Стьюдента. Полученные Tнабл сравнивали с tp табличными значениями при уровне надежности $\gamma=0,95$. Различия оценивали как значимые, если $Tнабл. / \geq tp$. Между параметрами определяли корреляционные связи.

Оценка эффективности вмешательства – по клинически значимому исходу лечения (отсутствие клинической симптоматики заболевания, изменение качества жизни пациента). Сравнивались группы больных с НФГЭРБ и ЭФГЭРБ с последующим построением таблицы сопряженности.

Составление четырехпольной таблицы проводилось по прототипу, предложенному А.С. Шпигелем (2002).

Рассчитывали следующие показатели по точечным значениям:

Формула расчета

$$\text{ЧИЛ (частота исходов в группе опыта)} = A/(A+B)$$

$$\text{ЧИК (частота исходов в группе контроля)} = C/(C+D)$$

$$\text{САР (снижение абсолютного риска)} = 1\text{ЧИЛ}-\text{ЧИК}$$

$$\text{СОР (снижение относительного риска)} = 1\text{ЧИЛ}-\text{ЧИК}/\text{ЧИК}$$

$$\text{ЧБНЛ} = 1/\text{САР}$$

ЧБНЛ – число больных, которых необходимо лечить определенным методом в течение заданного времени, чтобы предотвратить неблагоприятный исход у одного больного.

$$\text{ОШ (отношение шансов)} = (A/B)/(C/D)$$

В трактовке полученных показателей использовались рекомендации Г.П. Котельникова и А.С. Шпигеля (2000, 2002).

Значения ЧИЛ и ЧИК необходимы для последующего расчета COP и CAP; ЧИК \geq 50% соответствовал клинически благоприятному исходу;

COP – в контексте данного исследования, с учетом тяжести клинического состояния пациентов с ГЭРБ, считался приемлемым при значениях $>50\%$, что всегда говорило об эффективности вмешательства (отличный результат), и при значениях 25-50% (хороший результат).

ЧБНЛ – величина показателя 1-3 признавалась значимой.

ОШ при значениях 0-1 – снижение риска неблагоприятного исхода; > 1 – увеличение риска; =1- отсутствие эффекта.

Математическая обработка результатов исследования проводилась с помощью статистического пакета программ «SPSS 11.0 For WINDOWS» на персональном компьютере IBM «Pentium – 4».

Дизайн диссертации. Открытое сплошное исследование типа «случай-контроль» с третьим уровнем внутренней достоверности (нерандомизированные клинические испытания), пятым уровнем внешней достоверности (описаны критерии отбора пациентов, пациенты охарактеризованы в полном объеме, четко определены критерии оценки результатов, полно описано вмешательство, полученные данные представлены в соответствии с нозологическим диагнозом, психологическим и социальным статусом); активный скрининг.

Результаты исследования и их обсуждение

Обследовано 167 больных с НФГЭРБ. Возраст пациентов колебался от 18 до 69 лет; в среднем $42,6\pm 2,1$ года. Все пациенты с НФГЭРБ предъявляли жалобы на изжогу. Второй по частоте жалобой была отрыжка: соответственно, воздухом у 103 (61,7%) и кислая у 88 (52,7%) пациентов. Боль в эпигастральной области отмечалась у 82 (49,1%), за грудиной - у 17 (10,2%) больных. Отрыжка коррелировала с недостаточностью кардиального сфинктера ($r=0,78$) и избыточной массой тела ($r=0,72$), что подчеркивает патогенетическое значение выявленных факторов в формировании заболевания. Продолжительность заболевания колебалась в пределах до 5 лет у 53,3% пациентов; более 5 лет у 46,7% больных.

Среди внепищеводных проявлений НФГЭРБ, встречались стоматологические: кариес у 134 (80%) и эрозии внутренней поверхности эмали зубов у 109 (65%) пациентов; реже бронхолегочные - трахеобронхит и бронхоспастический синдром у 22 (13,3%) больных. Кардиальные: аритмия в виде редких желудочковых экстрасистол у 14 (8,3%) и кардиалгия некоронарогенного генеза у 20 (11,7%) больных. Оториноларингологические: фарингит определялся у 17 (10,2%), ларингит у 14 (8,3%) пациентов.

Среди сопутствующих заболеваний преобладали хронический гастрит, скользящая грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) у 53 (31,7%) чел., синдром раздраженного кишечника у 26 (15,6%), стенокардия напряжения

I-II функционального класса у 47 (28,3%) и артериальная гипертензия у 31 (18,6%) больных.

«Золотым стандартом» и основным верифицирующим методом патологии пищевода остается эндоскопия с прицельной биопсией из отделов верхнего этажа пищеварительного тракта [Шептулин А.А., 2000]. При необходимости для диагностики недостаточности кардиального сфинктера и скользящей ГПОД ЭГДС дополнялась рентгеноскопическим исследованием (42 чел. – 25,1%). Данные эндоскопического исследования пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки свидетельствуют о наличии хронического гастрита (96,4%) и дуоденита у подавляющего большинства обследованных больных (83,9%). При морфологическом исследовании слизистой оболочки желудка определялся различной степени активности воспалительный процесс. У 41,7% пациентов, по данным эндоскопического и рентгенологического исследований, верифицировалась недостаточность кардиального сфинктера.

Гастроэзофагеальный рефлюкс у 3,6% больных сочетался с дуоденогастральным рефлюксом.

У 72 (43,1%) больных определялась нормохлоргидрия, у 64 (38,3%) - гиперхлоргидрия с сохраненной ощелачивающей функцией антрального отдела желудка. Вместе с тем, наличие гипохлоргидрии у 31 (18,6%) больных с НФГЭРБ дает основание предположить наличие дополнительных патогенетических факторов заболевания: гиперреактивности пищевода и, реже, щелочного рефлюкса, что находит подтверждение в литературных источниках [Nagahama K. et al., 2006; TALAIE R et al., 2009].

Лимфоплазмозитарная и лейкоцитарная инфильтрация собственного слоя слизистой оболочки пищевода диагностировались, более чем в 90% случаев.

У 77 (46,1%) больных с НФГЭРБ был выявлен гастрит с поражением желез без атрофии; поверхностный гастрит у 36 (21,6%) и у 54 (32,3%) больных определялся гастрит с поражением желез с умеренной атрофией. У большинства больных была установлена 1-я – у 74 (44,3%) или 2-я – у 81 (48,5%) степени активности хронического гастрита. У 157 (83,3%) больных в слизистой оболочке антрального отдела желудка выявлялись НР. У оставшихся пациентов факторами, вызывавшими развитие хронического гастрита, выступали сопутствующие заболевания, сопровождающиеся нарушением антродуоденальной моторики. У 126 (75,4%) пациентов обсемененность НР свидетельствует о преобладании I и II степени бактериальной экспансии.

НР-ассоциированный гастрит можно считать одним из патогенетических факторов возникновения рефлюкс-эзофагита. Отсутствие ХГГ у 10 (16,7%) больных свидетельствует о возможном участии других этиопатогенетических факторов в возникновении и прогрессировании ГЭРБ.

Верификация хронического гастрита у 100% больных с рефлюксными проявлениями дает основание считать его одним из основных факторов в формировании рефлюксной болезни. В связи с этим, возникает предположение об участии в генезе ГЭРБ определенных форм хронического гастрита, основу которых составляют моторно-эвакуаторные нарушения.

Количественные показатели клеток пищевода у пациентов с НФГЭРБ, содержащих эндотелин-1 и нейротензин, свидетельствовали о гиперплазии эндотелин-1 – и нейротензинпродуцирующих клеток пищевода. Данные электронной микроскопии апудоцитов, продуцирующих нейротензин и эндотелин-1, определили гиперплазию и гиперфункцию клеточных элементов. Согласно результатам морфометрического анализа, НФГЭРБ во всех возрастных группах характеризовалась увеличением числа клеток антрального отдела желудка, иммунопозитивных к эндотелину-1 и нейротензину ($p < 0,05$). Гастрит, ассоциированный с ГЭРБ, характеризовался гиперплазией нейроэндокринных клеток антрального отдела желудка, секретирующих нейротензин и эндотелин-1. Гиперплазия нейротензин-иммунореактивных клеток сопровождалась выраженными моторно-эвакуаторными нарушениями, для которых типична частичная эвакуация содержимого желудка в нижнюю часть пищевода. НФГЭРБ ассоциировалась с гиперплазией клеток пищевода и желудка, продуцирующих эндотелин-1 и нейротензин.

Корреляционный анализ выявил прямые связи между болевым синдромом за грудиной, наличием рефлекторных приступов стенокардии и количеством клеток пищевода, продуцирующих эндотелин-1 ($r = 0,622, 0,665$). Определение корреляции между гиперплазией эндотелин-1-продуцирующих клеток и болевым синдромом за грудиной доказывает роль нейроэндокринных нарушений в механизмах формирования коронароспазма на фоне ГЭРБ. Установлена прямая корреляция между проявлением диспепсии – изжогой и морфометрическими показателями клеток желудка, продуцирующих нейротензин ($r = 0,672$) и значениями внутрипищеводного рН и количеством клеток пищевода, секретирующих нейротензин ($r = 0,625$).

У пациентов с НФГЭРБ преобладал гармоничный ТООБ у 110 (65,9%) больных. Из негармоничных ТООБ обнаруживались тревожный у 17 (10,1%), неврастенический у 10 (6%), ипохондрический у 7 (4,2%), дисфорический у 7 (4,2%), эргопатический у 5 (3%), апатический у 3 (1,8%), анозогностический у 3 (1,8%), паранойяльный у 3 (1,8%) и сензитивный у 2 (1,2%) больных. Легкие депрессивные расстройства по шкале Цунга констатировались у 60 (35,9%) и субдепрессия у 7 (4,2%) больных. У 63 (37,7%) пациентов диагностировался низкий уровень тревоги, у 23 (13,7%) – средний уровень по шкале Ч. Спилбергера.

Все показатели КЖ у пациентов с НФГЭРБ были значительно ниже таковых у практически здоровых лиц.

Пациентов с ЭФГЭРБ было 78 чел. Возраст больных колебался от 21 до 71 года; в среднем – $44,5 \pm 2,6$ лет. Обследованные больные обращались в различные сроки от начала обострения заболевания, в большинстве случаев – на высоте его клинических проявлений, что подтверждалось данными объективного и инструментального обследования.

Изжога определялась у 78 (100%) больных. Второй по частоте жалобой при ЭФГЭРБ была отрыжка: воздухом у 51 (65,4%) и кислая отрыжка, регистрируемая у 45 (57,7%) пациентов. Боль в эпигастральной области, связанная с синдромом функциональной диспепсии, определялась у 41 (52,5%) больных. Такое же количество пациентов (52,5%) предъявляло жалобы на слюнотечение,

нередко сочетающееся с приступообразным кашлем у 19 (24,4%) больных. Боль за грудиной на фоне приема пищи (одинофагия) отмечали 27 (34,6%) пациентов с ЭФГЭРБ. У 10 (12,8%) пациентов боль за грудиной возникала вне связи с приемом пищи. Продолжительность заболевания колебалась в пределах до 5 лет у 33 (42,3%), более 5 лет у 45 (57,7%) пациентов.

В группе пациентов с ЭФГЭРБ, по сравнению с больными с НФГЭРБ, достоверно чаще определялись слюнотечение у 41 (52,5%), кашель у 19 (24,4%) и дисфагия у 12 (15,4%) ($p < 0,05$).

ГЭРБ-индуцированной стоматологической патологией мы считали эрозии эмали, выявленные у 63 (80,8%) больных, что соответствует данным литературы [Sheulzel P., 2007]. Как мультифакториальное заболевание кариес выявлен у 72 (92,3%) обследованных. Другие внепищеводные проявления ГЭРБ встречались реже (хронический фарингит у 6 (7,7%), трахеобронхит и бронхоспастический синдром у 12 (15,4%), ларингит у 11 (14,1%), кардиалгия некоронарогенного генеза у 16 (20,5%) и экстрасистолическая аритмия у 8 (10,2%) больных. Хронический гастрит выявлен у всех обследованных. У 17 (21,8%) больных диагностирован синдром раздраженного кишечника, у 23 (29,5%) - стенокардия напряжения I-III функционального класса и у 19 (24,3%) больных - артериальная гипертензия.

Эндоскопическая и рентгенологическая картины при эрозивном эзофагите характеризовались наличием недостаточности кардиального сфинктера у 22 (28,2%) больных и ГПОД у 26 (33,3%) пациентов. Хронический гастрит был представлен разными эндоскопическими формами. У 7 (9%) больных ЭФГЭРБ гастрит носил эрозивный характер.

При характеристике эндоскопической картины следует отметить, что у 59 (75,6%) пациентов с ЭФГЭРБ регистрировались степени А-В эзофагита, что соответствует легкой и средней степени тяжести течения эрозивного эзофагита. Степень С выявлена у 13 (16,7%) пациентов и характеризовалась распространением эрозивного процесса не только по окружности пищевода, но и вверх, в его грудной отдел. Только у 6 (7,7%) больных с осложненным течением ГЭРБ обнаруживался эзофагит D - степени, когда эрозии занимают более 75% площади окружности пищевода. Следует подчеркнуть, что боль за грудиной коррелировала с объемом эрозивного поражения пищевода ($r=0,67$).

Эрозивный бульбит был обнаружен у 12 (15%) больных с эрозивным эзофагитом. Собственные данные свидетельствуют о том, что ЭФГЭРБ не коррелирует с эрозивными поражениями желудка и двенадцатиперстной кишки.

Результаты исследования рН в нижней части пищевода у больных с ЭФГЭРБ свидетельствуют о преобладании гиперхлоргидрии с сохраненной ощелачивающей функцией антрального отдела желудка, по сравнению с пациентами с НФГЭРБ [43 (55,1%) и 64 (38,3%) больных, соответственно]. Вместе с тем, при суммарной оценке кислотообразования нормохлоргидрия и гипохлоргидрия определялись у 35 (44,9%) пациентов.

Показатели хромоэндоскопии с конго-рот показывали высокую степень корреляции ($r=0,98$) с уровнем рН пищевода и желудка.

Цитологическое исследование мазков-отпечатков биоптатов слизистой оболочки антрального отдела желудка позволили выявить присутствие НР у 62 (79,5%) пациентов с ЭФГЭРБ. Степень бактериальной агрессии при ЭФГЭРБ строго коррелировала с выраженностью ХГГ. У больных с эрозивным эзофагитом достоверно чаще выявлялась II у 33 (42,3%) и III степень у 22 (28,2%) обсемененности НР слизистой оболочке антрального отдела желудка. Необходимо подчеркнуть, что высокая степень бактериальной экспансии в слизистой оболочке антрального отдела желудка коррелировала со степенью активности хронического гастрита. При менее выраженных степенях обсемененности геликобактерной инфекции отсутствовала прямая связь с активностью хронического гастрита. У 16 (20,5 %) пациентов с ЭФГЭРБ НР ни в пищеводе, ни в желудке не выявлялся. Следовательно, эндоскопически позитивную форму ГЭРБ можно разделить на два варианта - ассоциированную с НР-инфекцией и без нее.

Значительное увеличение количества и функциональной активности апудоцитов пищевода и желудка, продуцирующих нейротензин и эндотелин-1, у больных с различными формами ГЭРБ, по сравнению с группами сравнения, дает основание считать их основным патогенетическим фактором заболевания.

Статистически более высокая при ЭФГЭРБ, чем при НФГЭРБ концентрация повреждающих факторов (эндотелин-1, нейротензин) определяет трансформацию катарального эзофагита в эрозивный.

У больных с ГЭРБ отмечается прямая зависимость между числом клеток пищевода, продуцирующих эндотелин-1, и возникновением эрозий ($r=0,818$) и количеством клеток, иммунопозитивных к нейротензину, и возникновением эрозий ($r=0,846$). Полученные результаты позволяют связать ($r^2=0,669$) 66,9% случаев возникновения ЭФГЭРБ с гиперплазией клеток пищевода, продуцирующих эндотелин-1 и гиперплазией клеток, иммунопозитивных к нейротензину ($r^2=0,715$) в 71,5% случаев.

Исследование продемонстрировало, что гармонический ТОО определяется только у 28 (35,9%) пациентов с данной патологией. Из негармоничных ТОО доминировали – тревожный у 17 (21,8%) и неврастенический у 9 (11,5%). Реже встречались ипохондрический у 5 (6,4%) и эгоцентрический у 5 (6,4%) больных. Остальные ТОО относились к категории редко встречающихся. Доминирование негармоничных ТОО над гармоническим связано с высокой встречаемостью у пациентов с ЭФГЭРБ тревожных и депрессивных расстройств. Так, у 33 (42%) больных определялась низкая степень тревожности, а у 18 (23%) - средняя. Наличие легкой – невротической депрессии выявлено у 34 (44%), а маскированной – у 7 (9%) больных. Данные наших исследований показывают, что у пациентов с ЭФГЭРБ гармонический ТОО встречается достоверно реже, чем у больных с НФГЭРБ. При этом тревожный, ипохондрический, неврастенический, сензитивный и эгоцентрический ТОО верифицировались достоверно чаще при ЭФГЭРБ, чем при НФГЭРБ. Уровень тревожных и депрессивных расстройств у пациентов с ЭФГЭРБ был достоверно выше, чем у больных с НФГЭРБ ($p<0,05$).

Все показатели КЖ у пациентов с ЭФГЭРБ демонстрировали более низкие величины, чем у больных с НФГЭРБ и практически здоровыми лицами. Ко-

эффицент корреляции между степенью выраженности тревожных и депрессивных расстройств и индексом КЖ, равный $0,78 \pm 0,05$, показывал наличие сильной связи между ними.

Эпителизация эрозий пищевода у больных ГЭРБ наступала через 19-34 дня, в среднем - $26,82 \pm 1,37$ дней. При анализе факторов, влияющих на продолжительность заживления эрозий пищевода, у пациентов с эрозивным эзофагитом отмечена положительная корреляция между длительностью эпителизации эрозий пищевода и числом клеток желудка, продуцирующих нейротензин ($r = 0,587$). Очевидно, гиперпродукция нейротензина в пищеводе при гиперплазии указанных клеток, определяя глубину и выраженность дистрофических изменений эпителия пищевода, ведет к более длительному заживлению эрозивных дефектов.

Семейная профилактика и воспитание пациентов (немедикаментозный блок «Школа больного») включала рекомендации по образу жизни и диете.

При выборе терапии больных с ГЭРБ, ассоциированной с геликобактерной инфекцией, мы ориентировались на Маастрихтский консенсус III (2005) и Федеральный стандарт.

Симптомы, ассоциированные с гастроэзофагеальным рефлюксом на фоне антибактериальной и антикислотной терапии, ежедневно оценивали с помощью 5-балльной шкалы Likert [Бордин Д.С. и соавт., 2008], где 1 балл – полное отсутствие симптомов; 2 балла – слабо выраженный симптом (можно не замечать если не думать об этом); 3 балла – умеренный (не удается не замечать, но он не нарушает дневную активность или сон); 4 балла - сильный (нарушает дневную активность или сон); 5 баллов – очень сильный (значительно нарушает или временно делает невозможным дневную активность или сон, требуется отдых).

Через 3 дня после начала терапии НФГЭРБ количественное выражение отдельных симптомов по шкале Likert достоверно различалось в группе бедных – малообеспеченных и среднеобеспеченных – богатых. Так, выраженность изжоги, регургитации (отрыжки кислым), отрыжки воздухом и боли в эпигастральной области в группе бедных - малообеспеченных пациентов достоверно превосходило таковые в группе среднеобеспеченных – богатых. Соответственно с этим, средний срок исчезновения указанных клинических проявлений достоверно различался в группах пациентов с различным социальным статусом (табл. 1).

Таблица 1

Динамика симптомов НФГЭРБ на фоне проведения антисекреторной терапии

Симптом	Выраженность симптомов (M±SD)			Срок купирования симптомов в днях
	До лечения	Через 3 дня	Через 7 дней	
Изжога	<u>3,61±0,54</u>	<u>2,52±0,38</u>	<u>1,09±0,09</u>	<u>5,3±0,60</u>
	3,45±0,47	1,76±0,27*	1,05±0,08	3,7±0,41*
Регургитация (отрыжка кислым)	<u>3,51±0,65</u>	<u>2,85±0,41</u>	<u>1,05±0,06</u>	<u>4,6±0,32</u>
	3,21±0,44	2,15±0,24*	1,08±0,07	2,8±0,23*
Отрыжка воздухом	<u>2,75±0,39</u>	<u>2,28±0,31</u>	<u>1,03±0,05</u>	<u>4,9±0,42</u>
	2,54±0,31	1,69±0,23*	1,05±0,06	3,6±0,24*
Боль в эпигастральной области	<u>2,94±0,33</u>	<u>2,21±0,22</u>	<u>1,2±0,12</u>	<u>4,43±0,58</u>
	2,28±0,21*	1,52±0,14*	1,06±0,08	3,21±0,42*
Одинофагия	<u>1,55±0,17</u>	<u>1,05±0,11</u>	<u>1,07±0,12</u>	<u>1,18±0,26</u>
	1,36±0,14	1,16±0,08	1,08±0,11	1,08±0,12
Дисфагия	<u>1,21±0,12</u>	<u>1,07±0,12</u>	<u>1,05±0,11</u>	<u>1,16±0,23</u>
	1,43±0,17	1,05±0,09	1,04±0,08	1,05±0,14

ПРИМЕЧАНИЕ: в числителе представлены данные по бедным и малообеспеченным пациентам с НФГЭРБ, а в знаменателе – среднеобеспеченным и богатым. Знаком «*» показана достоверность различий по отношению к группе бедных больных (P<0,05).

В группах пациентов с ЭФГЭРБ наблюдалась аналогичная НФГЭРБ тенденция. Так, через 3 дня после начала терапии количественное выражение клинических симптомов ЭФГЭРБ по шкале Likert: изжоги, регургитации (отрыжка кислым), отрыжки воздухом, одинофагии, боли в эпигастральной области и дисфагии в группе бедных - малообеспеченных достоверно превосходило таковую в группе среднеобеспеченных – богатых. Скорость купирования указанных клинических проявлений в группе среднеобеспеченных – богатых была существенно выше, по сравнению с таковой в группе бедных и малообеспеченных больных (табл. 2).

Таблица 2

Динамика симптомов ЭФГЭРБ на фоне проведения антисекреторной терапии

Симптом	Выраженность симптомов (M±SD)			Срок купирования симптомов в днях
	До лечения	Через 3 дня	Через 7 дней	
Изжога	<u>3,91±0,15</u> 3,72±0,12	<u>2,71±0,35</u> 2,08±0,22*	<u>1,03±0,03</u> 1,04±0,02	<u>5,8±0,21</u> 3,62±0,12*
Регургитация (отрыжка кислым)	<u>2,91±0,06</u> 2,28±0,09	<u>2,6±0,27</u> 1,92±0,19*	<u>1,06 ±0,04</u> 1,03±0,02	<u>5,3±0,6</u> 2,9±0,13*
Отрыжка воздухом	<u>2,48±0,12</u> 2,42±0,11	<u>1,82±0,15</u> 1,43±0,14*	<u>1,05 ±0,09</u> 1,11±0,05	<u>4,2±1,1</u> 2,9±0,43*
Боль в эпигастральной области	<u>3,42±0,28</u> 2,63±0,13*	<u>2,78±0,34</u> 1,92±0,38*	<u>1,12±0,06</u> 1,05±0,03	<u>4,8±1,31</u> 2,46±0,55*
Одинофагия	<u>2,22±0,14</u> 1,74±0,25	<u>1,61±0,23</u> 1,21±0,09*	<u>1,21 ±0,28</u> 1,06±0,11	<u>2,31±0,15</u> 1,24±0,07*
Дисфагия	<u>1,62±0,23</u> 1,43±0,14*	<u>1,72±0,16</u> 1,21±0,13*	<u>1,54±0,26</u> 1,13±0,09	<u>1,69±0,12</u> 1,15±0,03*

ПРИМЕЧАНИЕ: в числителе представлены данные по бедным и малообеспеченным пациентам с НФГЭРБ, а в знаменателе – среднеобеспеченным и богатым. Знаком «*» показана достоверность различий по отношению к группе бедных - малообеспеченных больных (P<0,05).

Таким образом, динамика симптомов рефлюксной болезни у больных с ГЭРБ свидетельствует о существенном влиянии уровня доходов и видов терапии на возникновение и течение отдельных проявлений заболевания. При этом в группе бедных - малообеспеченных лиц определялась более медленная скорость исчезновения клинических проявлений ГЭРБ.

Через 4 нед после начала лечения обострения НФГЭРБ у 20 (12,0%) чел и через 8 нед после начала лечения обострения ЭФГЭРБ у 11 (14,1%) чел определялась клиническая симптоматика в виде изжоги и отрыжки кислым.

Больные с ГЭРБ были разделены не только по форме заболевания – НФГЭРБ и ЭФГЭРБ, но и по социальному и психологическому статусу. В нашем исследовании высокообеспеченных было 3 больных с НФГЭРБ и 4 - с ЭФГЭРБ. В связи с этим, мы не выделяли пациентов с высоким уровнем доходов в отдельную группу, а сочли возможным присоединить данный контингент больных в группу со средним уровнем дохода. Принимая во внимание слишком большой спектр ТООБ, мы остановились на принципиальных психологических его характеристиках, прогнозирующих высокий или низкий уровень ИК. Это дало возможность включить данный раздел работы в предлагаемую схему математической обработки результатов исследования, основанную на медицине доказательств.

Проведенные исследования свидетельствуют о том, что ИК в значительной мере коррелирует с уровнем социального статуса ($r=0,712$). Результатом психотерапевтического потенцирования явилось преформирование низкого ИК в высокий у 21 чел. (8,6%). У 54 чел. (22%) – ИК оставался низким после психотерапевтического потенцирования; соответственно, у 38 чел. (15,5%) с НФГЭРБ и 16 чел. (6,5%) с ЭФГЭРБ.

Сопоставление групп больных с ГЭРБ по уровню доходов и частотой обсемененности НР продемонстрировал достоверно значимое увеличение числа инфицированных больных с низким материальным статусом (табл. 3). Подобные же данные приводят и другие авторы [RAJINDRAJITH S. et al., 2009].

Таблица 3

Данные обсемененности слизистой оболочки антрального отдела желудка у пациентов с ГЭРБ с различным уровнем дохода до и после проведения эрадикационной терапии

ЧИСЛО ПАЦИЕНТОВ С РАЗНЫМ УРОВНЕМ Дохода	Число пациентов с НР-инфекцией (% от общего числа пациентов с определенным уровнем дохода)	% эрадикации после проведения 7- дневной антигеликобактерной терапии
Бедные, малообеспеченные с НФГЭРБ (n=48)	44 (91,7)	34 (77,3)
Среднеобеспеченные, богатые с НФГЭРБ (n=119)	95 (79,8)*	90 (94,7)*
Бедные, малообеспеченные с ЭФГЭРБ (n=21)	20 (95,2)	16 (80)
Среднеобеспеченные, богатые с ЭФГЭРБ (n=57)	37 (64,9)*	34 (91,9) *

ПРИМЕЧАНИЕ: знаком «*» - показана достоверность различий ($P<0,05$) между частотой встречаемостью Н. pylori у пациентов с различным уровнем доходов

Собственные данные свидетельствуют о том, что при использовании дженериков, антигеликобактерная терапия должна продолжаться на протяжении 14 дней, что связано с недостаточным эффектом семидневной схемы эрадикации НР (менее 80%, рекомендуемых Маастрихтскими соглашениями III).

Более эффективное и быстрое купирование изжоги и достижение эффекта эрадикации при использовании «новых» ингибиторов протонной помпы (ИПП) (эзомепразол, рабепразол) подтверждается современными научными исследованиями [ORLANDO R.C. et al., 2009].

До начала антигеликобактерной терапии или терапии ИПП при отсутствии геликобактерной инфекции и спустя 7 дней проводили оценку самочувствия по тесту SF-36, с целью определения показателей КЖ (табл. 4).

Таблица 4

Показатели КЖ у пациентов ГЭРБ до начала лечения и через 7 дней терапии

Признак	Больные с ЭФГЭРБ (до начала лечения) N = 78	Больные с ЭФ-ГЭРБ (через 7 дней после начала лечения)	Больные с НФГЭРБ (до начала лечения) N = 167	Больные НФ-ГЭРБ (через 7 дней после начала терапии)
ФА	59,7±1,7	67,8±2,3**	64,3±1,2*	77,4±2,1**
РФ	65,1±1,8	78,7±2,2**	63,0±1,4	79,9±3,6**
Б	51,6±1,3	62,1±1,8**	59,7±1,4*	69,8±2,1**
ОЗ	49,8±1,9	63±2,5**	53,6±1,5*	64,7±2,5**
ЖС	45,8±2,0	68,6±2,1**	50,3±1,4*	71,8±4,1**
СА	51,9±1,7	66,7±3,2**	58,6±1,9*	69,6±3,2**
РЭ	41,9±1,5	61,2±2,8**	40,3±1,4	58,6±2,7**
ПЗ	37,4±1,2	55,3±2,6**	41,0±1,7*	61,4±3,4**
Индекс КЖ	42,3±1,1	61±1,7**	53,9±1,0*	68,7±2,7**

Примечание: символом ФА обозначена физическая активность, РФ - роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности, Б – боль, ОЗ – общее здоровье, ЖС- жизнеспособность, СА – социальная активность, РЭ - роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности, ПЗ – психическое здоровье. Знаком «*» показаны достоверные различия с аналогичными показателями больных с ЭФГЭРБ и НФГЭРБ до начала терапевтического вмешательства ($p < 0,05$). Знаком «**» показаны достоверные различия с аналогичными показателями больных с ЭФГЭРБ и НФГЭРБ спустя 7 дней от начала терапевтического вмешательства ($p < 0,05$).

Уменьшение выраженности клинических проявлений ГЭРБ сопровождалось улучшением КЖ больных. Наиболее выраженная положительная динамика показателей КЖ отмечена по показателям РФ и РЭ. Первый из них отражает влияние физического состояния на ролевое функционирование, то есть выполнение будничной деятельности. РЭ характеризует влияние эмоционального состояния на ролевое функционирование, предполагает оценку степени, в которой эмоциональное состояние мешает выполнению работы или другой повседневной деятельности. Вместе с тем, следует отметить, что КЖ больных с ЭФ-ГЭРБ была достоверно ниже как перед началом терапии, так и спустя семь дней после ее начала.

Через 4 нед после начала лечения у всех пациентов с НФГЭРБ никаких эндоскопических проявлений заболевания не определялось. Через 8 нед после начала лечения у 6 (7,7%) больных с ЭФГЭРБ обнаруживались катаральные изменения слизистой оболочки дистального отдела пищевода.

Проведенный анализ функциональной морфологии эндокринных клеток эпителия пищевода у больных с различными формами ГЭРБ свидетельствует об их важной роли в становлении и развитии заболевания (табл. 5). Так, через 8 недель после проведенной терапии у большинства больных отмечалась нормализация эндотелин-1-иммунопозитивных клеток в слизистой оболочке пищевода.

Это позволяет высказать мнение об определяющей роли эндотелина-1 в развитии катарального и эрозивного поражения пищевода. Повышение числа данных клеточных элементов в 1,5 раза обуславливает развитие катаральной формы ГЭРБ, а повышение их числа в 2 раза обеспечивает становление ЭФГЭРБ.

Таблица 5

Компьютерный анализ микроскопических изображений нейроэндокринных клеток в пищеводе человека при ГЭРБ в периоде обострения и спустя 4 нед при НФГЭРБ и 8 нед при ЭФГЭРБ

Группы обследованных	Кол-во эндотелин-иммунопозитивных клеток (на 1 мм ²) (M±m)	Оптическая плотность эндотелин-иммунопозитивных клеток (OptD)	Кол-во нейротензин-иммунопозитивных клеток (на 1 мм ²) (M±m)	Оптическая плотность нейротензин-иммунопозитивных клеток (OptD)
НФГЭРБ (n=32)	43,4±2,5* 31,8±1,7**	0,66±0,07* 0,40±0,04**	51,9±3,7* 41,6±1,9**	0,72±0,04 0,59±0,06**
ЭФГЭРБ (n=45)	67,3±3,1*** 32,8±1,4**	0,89±0,09*** 0,59±0,03**	73,2±2,6*** 49,6±1,5**	0,83±0,04*** 0,69±0,07**
Практически здоровые лица (n=18)	32,6±3,1	0,38±0,05	34,5±4,1	0,46±0,05*

Примечание: знаком «*» показана достоверность различий с группой практически здоровых (P< 0,05); знаком «**» - различия между показателями в периодах обострения и ремиссии (P< 0,05); знаком «***» - различия между пациентами с НФГЭРБ и ЭФГЭРБ (P< 0,05).

Сохраняющаяся гиперплазия и гиперфункция эндокринных клеток, секретирующих нейротензин, в периоде клинической ремиссии заболевания, является основой рефлюксных проявлений и возникновения условий для рецидива воспалительных изменений в нижней части пищевода. Принимая во внимание тот факт, что нейротензин вызывает моторно-эвакуаторные нарушения, вне зависимости от уровня кислотности и наличия геликобактерной инфекции, становится понятным сохранение условий для рефлюксных проявлений после эрадикации и снижения продукции соляной кислоты под влиянием терапии ИПП.

Полученные данные согласуются с исследованиями ряда авторов, доказавших действие нейротензина на моторно-эвакуаторные нарушения верхнего этажа пищеварительного тракта при отсутствии геликобактерной инфекции и нормальной продукции соляной кислоты [RIEZZO G. et al., 2001]. По-видимому, постулируемая идеология терапии ГЭРБ «через всю жизнь» связана со стойкостью функционирования эндокринной системы пищевода и желудка у данной категории больных, что диктует необходимость длительной терапии пациентов, страдающих изжогой. В связи с этим, в основу профилактики ГЭРБ положена терапия «по требованию» [REIMER C. et al., 2009].

Данные наших исследований свидетельствуют о важной роли социальных факторов в становлении, течении и прогнозе ГЭРБ. Частота встречаемости ХГГ

тесно коррелирует с социальным статусом и уровнем материального дохода. НФГЭРБ чаще встречается у рабочих, а ЭФГЭРБ – у служащих и лиц с высокой интенсивностью труда.

Частота и степень бактериальной экспансии зависят от материального достатка: чем он выше, тем меньше частота встречаемости НР-ассоциированного гастрита. Несмотря на высокую частоту регистрации ХГГ у больных с ГЭРБ, он не является безусловным фактором рефлюксных проявлений в пищеводе. На основании изложенного, представляется важным выделять ГЭРБ, ассоциированную и не ассоциированную с ХГГ. Эрадикация НР значительно уменьшает рефлюксные проявления, но полностью их не купирует. Использование дженериков у «бедных» пациентов не позволяет достичь процента эрадикации, превышающего порога 80% после 7 дней терапии, что диктует необходимость рекомендовать применение 14-дневного курса эрадикационной терапии. В противоположность сказанному, применение брендовых препаратов дает результаты, достигающие 94,7%.

Сохраняющаяся гиперплазия и гиперфункция эндокринных клеток пищевода в периоде ремиссии ГЭРБ создает условия для последующего рецидива с развитием катаральных и эрозивных поражений пищевода.

Экономическую оценку эффективности медикаментозной терапии проводили по критериям «затраты-эффективность», позволяющим сравнить уровень финансовых расходов разных вариантов медикаментозного лечения.

Типовым сочетанием препаратов считали: ИПП + кларитромицин + амоксициллин. Выбраны два варианта указанного сочетания: менее и более дорогой. В аптечной сети, на период исследования, розничная цена одной упаковки (30 таблеток) омеза (омепразола 20 мг) в среднем составила - 161,1 руб; одной упаковки (14 капсул) кларитромицина-верте 250 мг - 146 руб; одной упаковки (16 капсул) амоксициллина 500 мг - 112 руб (менее дорогое сочетание); одной упаковки (14 таблеток) нексиума (эзомепразола 20 мг) - 740,5 руб; одной упаковки (14 таблеток) клацида 500 мг - 817,6 руб; одной упаковки (20 таблеток) флемоксина солютаба 500 мг - 228 руб (более дорогое сочетание). Стоимость данных препаратов изучена по 9 аптекам города. При этом одна таблетка (капсула) стоила: омеза (омепразола) - 5,37 руб, нексиума (эзомепразола) - 52,9 руб; кларитромицина-верте - 10,4 руб, клацида - 58,4 руб; амоксициллина 7 руб, флемоксин солютаба - 11,4 руб.

На курс лечения - 4 нед (28 дней) больным требовалось по 35 таблеток (капсул) препаратов группы ИПП; курс лечения кларитромицином – верте 250 мг – неделя, требовалось 28 капсул; клацидом 500 мг – неделя, требовалось 14 таблеток; амоксициллином 500 мг - неделя, требовалось 28 капсул; флемоксином солютабом 500 мг – неделя, требовалось 28 таблеток. Цена курсового лечения составила: омезом (омепразолом) - 187,9 руб; нексиумом (эзомепразолом) - 1851,1 руб; кларитромицином – верте (кларитромицином) - 291,2 руб, клацидом (кларитромицином) - 817,6 руб, амоксициллином - 196 руб, флемоксином – солютабом - 319,2 руб.

Фармакоэкономический анализ лечения пациентов с ГЭРБ с учетом купирования клинической симптоматики:

Дана сравнительная оценка эффективности лечения в двух группах пациентов с НФГЭРБ (с НР-инфекцией), с приемлемым compliance, получавших более дорогие препараты (среднеобеспеченные - богатые - 75 чел.), группы ИПП

– нексиум (эзомепразол), группы антибиотиков – клацид, флемоксин соллютаб (вариант «а») и получавших более дешевые препараты (бедные - малообеспеченные – 32 чел.) группы ИПП – омез (омепразол), группы антибиотиков – кларитромицин-верте, амоксициллин (вариант «б»). Через 4 нед. при использовании вариантов лечения «а» и «б» ремиссия заболевания определялась в 100% случаев.

$$СЕА_a = (1851,5+817,6+ 319,2) / 100\% = 2988,3 \text{ руб.}$$

$$СЕА_b = (187,9+291,2+196) / 100\% = 675,1 \text{ руб.}$$

В когорте пациентов с ЭФГЭРБ (с НР - инфекцией), с приемлемым compliance, по имущественным критериям к категории малообеспеченных отнесены 20 чел, к среднеобеспеченным – 31 чел. Больным с ЭФГЭРБ назначали ИПП в течение 8 нед.; требовалось 63 таблетки. Цена курсового лечения ИПП составила: омезом (омепразол) 338,3 руб; нексиумом (эзомепразол) 3332,7 руб.

Через 8 нед при использовании схем лечения «а» и «б» ремиссия заболевания достигалась в 100% случаев.

$$СЕА_a = (3332,7+817,6+ 319,2) / 100\% = 4469,5 \text{ руб.}$$

$$СЕА_b = (338,3+291,2+196) / 100\% = 825,5 \text{ руб.}$$

Варианты лечения пациентов с ГЭРБ «а» с использованием оригинальных и «б» с использованием дженерических препаратов показали себя одинаково эффективно в достижении клинической ремиссии. При этом вариант лечения «а» с применением оригинальных препаратов оказался достоверно дороже терапии варианта «б» ($P<0,01$).

Фармакоэкономический анализ лечения пациентов с ГЭРБ с учетом % эрадикации после проведения 7- дневной антигеликобактерной терапии

Для эрадикационной терапии больных с ГЭРБ требовалось по 14 таблеток омеза (омепразола) и нексиума (эзомепразола), кларитромицина-верте 250 мг – 28 капсул, клацида 500 мг – 14 таблеток, амоксициллина 500 мг – 28 капсул и флемоксина соллютаба – 28 таблеток. Стоимость курса лечения составило: омезом – 75,2 руб, нексиумом – 740,6 руб, кларитромицином-верте 250 мг – 291,2 руб, клацидом 500 мг – 817,6 руб, амоксициллином 500 мг – 196 руб, флемоксином соллютабом – 319,2 руб.

У пациентов с НФГЭРБ при использовании варианта «а» 7-дневной схемы эрадикации элиминация НР достигалась в 94,7 % случаев, при назначении варианта «б» в 77,3 % случаев:

$$СЕА_a = (740,6+817,6+ 319,2) / 94,7\% = 1982,4 \text{ руб.}$$

$$СЕА_b = (75,2+291,2+ 196) / 77,3 \% = 727,5 \text{ руб.}$$

У пациентов с ЭФГЭРБ при использовании варианта «а» 7-дневной схемы эрадикации элиминация НР достигалась в 91,9 % случаев, при назначении варианта «б» в 80 % случаев:

$$СЕА_a = (740,6+817,6+ 319,2) / 91,9\% = 2042,9 \text{ руб.}$$

$$СЕА_b = (75,2+291,2+ 196) / 80\% = 703 \text{ руб.}$$

Схемы лечения «а» пациентов с ГЭРБ с использованием оригинальных препаратов показали себя достоверно эффективнее ($p<0,01$) (94,7% у НФГЭРБ, 91,9% у ЭФГЭРБ), чем при использовании схемы «б» с назначением дженерических форм (77,3% у НФГЭРБ, 80% у ЭФГЭРБ). При этом вариант лечения «а» с применением оригинальных препаратов оказался достоверно дороже терапии варианта «б» ($p<0,01$).

Приводим результаты оценки данных эффективности лечения пациентов с разным compliance через 4 нед для НФГЭРБ и 8 нед для ЭФГЭРБ: критерием положительного результата лечения являлась полная клиническая и эндоскопическая ремиссия ГЭРБ (отсутствие клинических симптомов и восстановление нормальной эндоскопической картины слизистой оболочки пищевода). Критерием неудовлетворительного исхода лечения считалось сохранение или рецидив клинических симптомов и/или обнаружение эндоскопических проявлений ГЭРБ, соответственно, к 4 – 8 нед., в зависимости от формы заболевания.

В когорте больных с НФГЭРБ:

- В группе опыта (приемлемый compliance) (129 чел.) – ожидаемый положительный результат 126 чел. (97,7%) успешное купирование клинической симптоматики, вероятный неудовлетворительный исход - отсутствие эффекта от проводимого лечения – 3 чел. (2,3%).

- В группе контроля (низкий compliance) (38 чел.) ожидаемый положительный результат 21 чел. (55,3%) – успешное купирование клинической симптоматики, вероятный неудовлетворительный исход - отсутствие эффекта от проводимого лечения – 17 чел. (44,7%).

$$\text{ЧИЛ} = 3/129 = 0,018 = 2,3\%$$

$$\text{ЧИК} = 17/38 = 0,447 = 44,7\%$$

$$\text{САР} = /\text{ЧИЛ} - \text{ЧИК}/ = /0,018 - 0,447/ = 0,424 = 42,4\%$$

$$\text{СОР} = /\text{ЧИЛ} - \text{ЧИК}/ \text{ЧИК} = 0,424/0,447 = 0,949 = 94,9\%$$

$$\text{ЧБНЛ} = 1/0,424 = 2,36 \approx 2,4$$

$$\text{ОШ} = (3/126)/(17/21) = 0,024/0,81 = 0,03$$

Значение ЧБНЛ, равное 2,4 показывает возможность предотвращения одного неудачного случая при применении полной программы лечения, в группе опыта, у каждого второго-третьего пациента. Вмешательство может быть признано удовлетворительным.

В когорте больных с ЭФГЭРБ:

- В группе опыта (приемлемый compliance) (62 чел.) – ожидаемый положительный результат 58 чел. (93,5%) успешное купирование клинической симптоматики, вероятный неудовлетворительный исход - отсутствие эффекта от проводимого лечения – 4 чел. (6,5%).

- В группе контроля (низкий compliance) (16 чел.) ожидаемый положительный результат 9 чел. (56,3%) – успешное купирование клинической симптоматики, вероятный неудовлетворительный исход - отсутствие эффекта от проводимого лечения – 7 чел. (43,7%).

$$\text{ЧИЛ} = 4/62 = 0,065 = 6,5\%$$

$$\text{ЧИК} = 7/16 = 0,4375 = 43,7\%$$

$$\text{САР} = /\text{ЧИЛ} - \text{ЧИК}/ = /0,065 - 0,4375/ = 0,3725 = 37,25\%$$

$$\text{СОР} = /\text{ЧИЛ} - \text{ЧИК}/ \text{ЧИК} = 0,3725/0,4375 = 0,8514 = 85,14\%$$

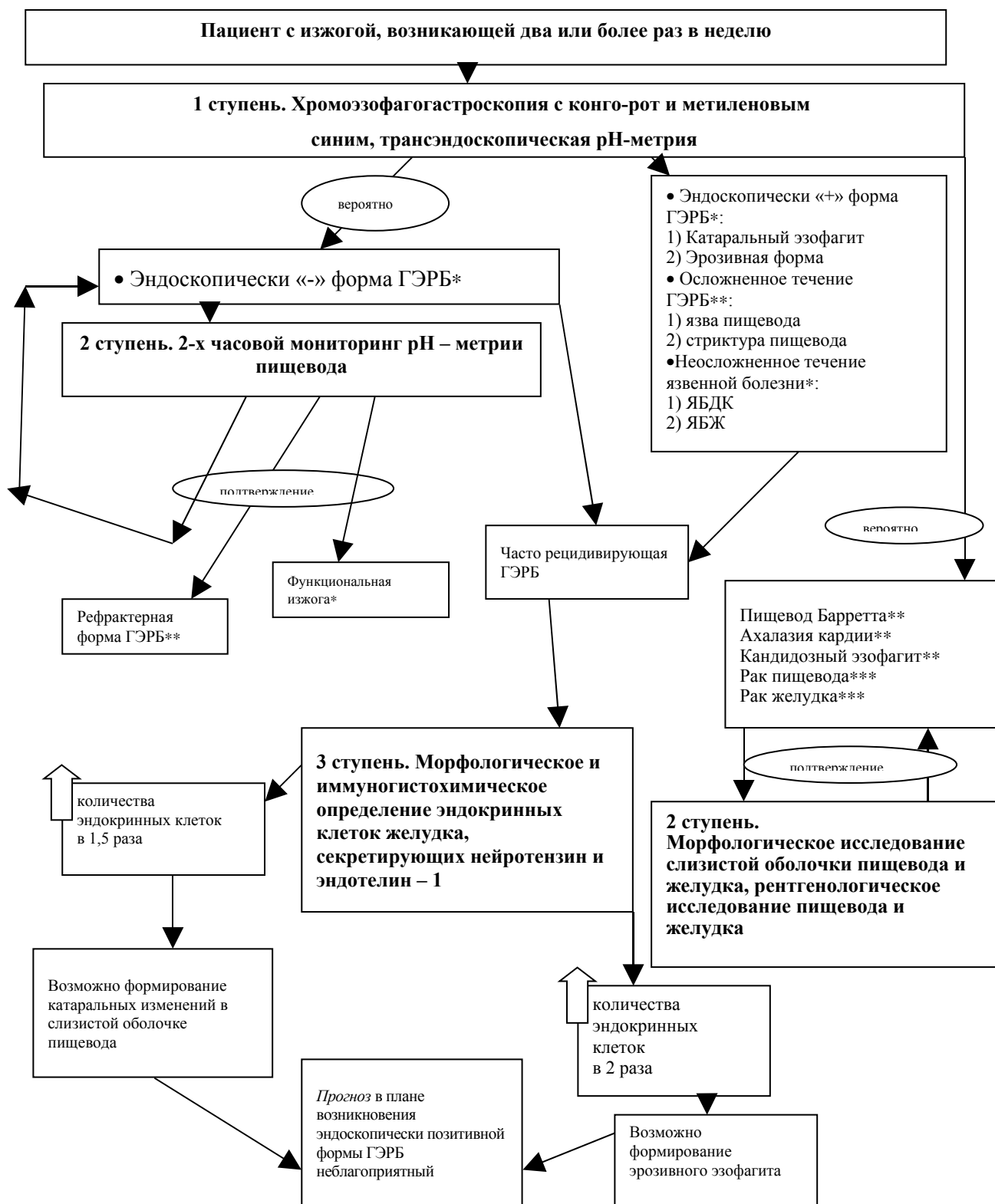
$$\text{ЧБНЛ} = 1/0,3725 = 2,68 \approx 2,7$$

$$\text{ОШ} = (4/58)/(7/9) = 0,069/0,77 = 0,09$$

Таким образом, программа лечения, проведенная в группе опыта (пациенты с приемлемым compliance), обладает достоверно большей эффективностью, по сравнению с таковой в группе контроля (у пациентов с низким compliance), что подтверждается СОР (85,14%) и ОШ (0,09). Значение ЧБНЛ, равное 2,7 показывает возможность предотвращения одного неудачного случая при применении полной про-

граммы лечения, в группе опыта, у каждого второго-третьего больного. Следовательно, эффективность вмешательства может быть признано, удовлетворительным.

На основании полученных данных нами разработан алгоритм диагностики, прогноза и ведения пациентов с ГЭРБ (схема 1):



* - пациент полностью курируется врачом общей практики

** - пациент направляется к гастроэнтерологу

*** - пациент направляется к онкологу

СХЕМА 1. АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ, ПРОГНОЗА И ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ГЭРБ

Клинические рекомендации (guidelines) для врачей общей практики: пациент с проблемой здоровья «изжога»

Возможности ВОП: сбор жалоб, анамнеза, физикальный статус, назначение скрининговых методов диагностики ГЭРБ (ЭГДС, хромоэндоскопия, трансэндоскопическая рН-метрия). При подозрении на эндоскопически негативную форму ГЭРБ – метод скрининга второго уровня (двухчасовая трансэндоскопическая рН-метрия).

Пациент с изжогой:

- редкие причины: рак пищевода, рак желудка, ахалазия кардии, кандидозный эзофагит, ЯБЖ;
- частые причины: ГЭРБ, функциональная изжога, ЯБДК

При неосложненном, поддающимся лечению ИПП течения ГЭРБ, функциональной изжоге, неосложненном течении ЯБДК, ЯБЖ, лечение осуществляет ВОП.

Индивидуализация диагноза по физикальным параметрам (форма, стадия, течение болезни, фоновая и сопутствующая патология), психологическому статусу (оценка ИК), социальному статусу (уровень доходов – низкий, средний, высокий).

Пациенты с некорректируемым низким ИК получают базовую лекарственную терапию ГЭРБ. Больные с высоким ИК и корректируемым до высокого ИК, наряду с базовой лекарственной терапией заболевания, участвуют в программе семейного воспитания и семейной профилактики.

Программы вмешательства при ГЭРБ

Семейное воспитание: выработка у пациента и его семьи потребности в здоровом образе жизни; экология тела и души; создание хорошего психогигиенического статуса в семье, коррекция межличностных отношений.

Семейная профилактика: информация пациенту и его семье о заболевании. Советы пациенту и его семье: адекватный возможностям образ жизни, режим дня, труда и отдыха; диета в соответствии с характером болезни и социальным статусом; санаторно-курортное лечение в соответствии с характером болезни и социальным статусом; адекватное профессиональное ориентирование.

Программы лечения.

Терапия ИПП: 4 недели при НФГЭГБ и 8 недель при ЭФГЭРБ. Эрадикационная терапия *N. pylori*, согласно Маастрихтскому соглашению III.

Стоимостные характеристики вмешательства

При НФГЭРБ для бедных и малообеспеченных: (омез по 20 мг 2 раза в сутки + кларитромицин-верте по 1000 мг в сутки + амоксициллин по 2000мг в сут-

ки в течение 7 дней) + омез по 20 мг в сутки в течение 21 дня. Далее профилактическая терапия в идеологии «по требованию».

При ЭФГЭРБ для бедных и малообеспеченных: (омез по 20 мг 2 раза в сутки + кларитромицин-верте - 1000 мг в сутки + амоксициллин по 2000мг в сутки в течение 7 дней) + омез по 20 мг в сутки в течение 49 дней. Далее профилактическая терапия в идеологии «по требованию».

При НФГЭРБ для среднеобеспеченных и богатых: (нексиум 20 мг в 2 раза в сутки + клацид – 1000 мг в сутки + флемоксин солютаб 2000 мг в сутки в течение 7 дней) + нексиум по 20 мг в течение 21 дня. Далее профилактическая терапия в идеологии «по требованию».

При ЭФГЭРБ для среднеобеспеченных и богатых: (нексиум 20 мг 2 раза в сутки + клацид – 1000 мг в сутки + флемоксин солютаб 2000 мг в сутки в течение 7 дней) + нексиум по 20 мг в течение 49 дней. Далее профилактическая терапия в идеологии «по требованию».

При часто рецидивирующем, резистентном течении ГЭРБ, подозрении на кандидозный эзофагит, пищевода Барретта, ахалазию кардии, рак пищевода, рак желудка осуществляется направление пациентов к профильным специалистам для назначения методов скрининга 3 уровня (морфологическое, иммуногистохимические, рентгенологические) и последующего их лечения.

При резистентном к лечению ИПП, часто рецидивирующим, осложненным течением ГЭРБ (язва пищевода, пищевода Барретта, стриктура пищевода), установленном диагнозе кандидозного эзофагита, ахалазии кардии – тактику лечения определяет гастроэнтеролог. При раке пищевода и желудка – тактику углубленного обследования и лечения пациентов определяет онколог.

ВЫВОДЫ

1. Распространенность проблемы пациента с «изжогой» на участке ВОП городского населения г. Самары (1626 чел взрослых) - 18%. У 16,2% субпопуляции верифицируется ГЭРБ, чаще болезнь встречается у служащих, в возрасте от 40 до 59 лет, примерно с одинаковой частотой у лиц мужского и женского пола.

2. Верификация диагноза ГЭРБ достигается использованием методов скрининга 1-го (клиника, хромоэзофагогастроскопия с конго-рот и метиленовым синим, транссэндоскопическая рН-метрия пищевода), 2-го (двухчасовая рН-метрия пищевода) и 3-го уровня (морфологическое, иммуногистохимическое определение эндокринных клеток, продуцирующих нейротензин, эндотелин-1). Количество и степень функциональной активности эндокринных клеток, секретирующих нейротензин и эндотелин-1, в слизистой оболочке пищевода реализует формирование неэрозивной либо эрозивной форм заболевания. Сохраняющаяся в периоде ремиссии ГЭРБ гиперплазия и гиперфункция нейроэндокринных клеток пищевода, продуцирующих нейротензин, поддерживает моторно-

эвакуаторные нарушения, что служит одной из причин хронизации патологического процесса.

3. Для ГЭРБ-ассоциированного гастрита характерны гиперплазия и гиперфункция эндокринных клеток слизистой оболочки антрального отдела желудка, секретирующих, нейротензин и эндотелин-1.

4. Варианты лечения больных с ГЭРБ «а» с использованием брендов и «б» с применением дженериков одинаково эффективны в достижении клинической ремиссии. При этом вариант терапии «а» с применением оригинальных препаратов достоверно дороже терапии в варианте «б». Антикислотная и антибактериальная терапия брендами, либо дженериками у больных ГЭРБ разного социального статуса определяет сроки эрадикации НР: при применении брендов необходимые и достаточные сроки составляют 7 дней, при использовании дженериков, у лиц с низким уровнем дохода, - не менее 14 дней.

5. Исходный индекс КЖ больного с ГЭРБ низкий, в особенности при эрозивной форме, что обуславливается как соматическим, так и психологическим компонентами. Методом психотерапевтического потенцирования удается преформировать до приемлемого ИК у 30,6% пациентов, что повышает эффективность вмешательства, существенно улучшает показатель КЖ. Разработанные краткие клинические рекомендации для ВОП «Пациент с ГЭРБ в ОВП» научно обоснованы, исходят из базовых положений о презумпции наиболее опасной болезни, триединства диагноза и триединства вмешательства, как наиболее эффективных в практике первичного звена здравоохранения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Использование в поликлинике хромоэзофагогастроскопии с конго-рот, и метиленовым синим дает возможность минимизировать расходы на диагностику, прогнозирование течения и выбор тактики ведения больного с ГЭРБ в условиях первичного звена.

2. Выделение в практике здравоохранения двух форм гастрита, ассоциированного и неассоциированного с ГЭРБ, основанное на исследовании функциональной морфологии эндокринных клеток слизистой оболочки антрального отдела желудка обеспечивает практическому здравоохранению возможность доклинической диагностики рефлюксных проявлений.

3. При выборе тактики проведения антибактериальной терапии у больных с ГЭРБ, ассоциированной с ХГГ, необходимо учитывать ее основу. При использовании брендовских препаратов ее продолжительность может составлять 7 дней. Применение дженериков диктует необходимость пролонгации эрадикационной терапии до двух недель.

4. Сохраняющаяся в периоде ремиссии ГЭРБ гиперплазия эндокринных клеток, продуцирующих нейротензин, создает условия для последующего рецидива рефлюкс-эзофагита, что требует проведения длительной, по-существу, пожизненной терапии «по требованию».

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Осадчук М.М. Регуляторные пептиды в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). // Тезисы докладов итоговой 73 конференции СНО. – Самара. - 2005. - С.202.
2. Осадчук М.М. Роль регуляторных пептидов в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). // Тезисы докладов итоговой 74 конференции СНО. – Самара. - 2006. - С.232.
3. Осадчук М.М. Гастроэнтерологический комплекс в общей врачебной практике. // Вестник семейной медицины. – Москва. – 2007. - №6. - С. 24-27.
4. Осадчук М.М. Фармакоэкономический анализ лечения больных с неэрозивной формой гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в общей врачебной практике. // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета». - 2007. - №3. - С. 47-49.
5. Осадчук М.М. Перспективный алгоритм ведения пациента с проблемой здоровья «изжога, отрыжка, срыгивание, дисфагия» в общей врачебной практике. // Тезисы докладов Российского журнала гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Приложение №30, Материалы 13-й Российской Гастроэнтерологической Недели.– Москва, 22-24 октября 2007. – С. 12.
6. Осадчук М.М. Тактика ведения пациентов с проблемой здоровья (изжога, отрыжка, срыгивание, дисфагия) в общей врачебной практике. // Ремедиум Приволжье. Актуальные вопросы гастроэнтерологии. – Н.Новгород, октябрь, 2007. - С. 12-15.
7. Осадчук М.М. Изжога как проблема пациента в общей врачебной практике. Клинический алгоритм по диагностике гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2008. - № 2. - С. 89-93.
8. Осадчук М.М. Факторы, влияющие на индекс кооперации пациентов с гастроэзофагеальной болезнью в работе общепрактикующего врача. // Сборник тезисов межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 25-летию Института последипломного образования СамГМУ. – Самара. - 2008. - С. 335-336.
9. Осадчук М.М. Программы лечения пациентов с неэрозивной формой гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (НГЭРБ) в общей врачебной практике с позиции «затраты - эффективность». // Тезисы межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 25-летию Института последипломного образования СамГМУ. – Самара. - 2008. - С. 337-338.
10. Осадчук М.М. Рефрактерная форма гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: клинико-эндоскопические, функциональные и иммуноморфологические аспекты возникновения и течения заболевания // (соавт.: Осадчук М.А.). Тезисы докладов Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопр-

октологии. Приложение №34, Материалы 15-й Российской Гастроэнтерологической Недели. – Москва. - 2009, 12-14 октября. – С. 12.

11. Осадчук М.М. Клинический алгоритм по диагностике гастроэзофагеальной рефлюксной болезни на этапе первичного звена здравоохранения. // Вестник семейной медицины. – 2009. - №1. - С.4-8.

Рационализаторское предложение

«Метод ведения пациентов призывного возраста с проблемой здоровья «изжога, отрыжка, срыгивание, дисфагия» в общей врачебной практике». Рационализаторское предложение № 827, утвержденное Самарским военно-медицинским институтом 14 марта 2007 года.

ИСПОЛЬЗОВАННЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

Б- боль

ВОП – врач общей практики

ГПОД – грыжа пищеводного отверстия диафрагмы

ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ЖС – жизнеспособность

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИК – индекс кооперации

ИПП – ингибитор протонной помпы

КЖ – качество жизни

НФГЭРБ – неэрозивная форма гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

ОВП - общая врачебная практика

ОЗ – общее здоровье

ПЗ – психическое здоровье

ПМСП – первичная медико-санитарная помощь

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РФ – роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности

РЭ – роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности

СА – социальная активность

ТОБ – тип отношения к болезни

ФА – физическая активность

ХГГ – хронический геликобактерный гастрит

ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия

ЭКГ – электрокардиография

ЭФГЭРБ – эрозивная форма гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

End-1 – эндотелин-1 продуцирующие клетки

НР – *Helicobacter pylori*

N - эндокринные клетки, продуцирующие нейротензин

БИБЛИОТЕКА ЛИТЕРАТУРЫ ПО ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ
WWW.GASTROSCAN.RU/LITERATURE/