

На правах рукописи

ТЕМНИКОВА Ирина Васильевна

**КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ВЗАИМОСВЯЗИ
ПОРАЖЕНИЯ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ЖЕЛУДОЧНО-
КИШЕЧНОГО И РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТОВ ПРИ
ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ**

14.01.04 – Внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Иркутск – 2016

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации и Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель –

доктор медицинских наук *Онучина Елена Владимировна.*

Научный консультант –

кандидат медицинских наук *Субботина Мария Владимировна.*

Официальные оппоненты:

Осипенко Марина Федоровна – доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета, заведующий;

Плотникова Екатерина Юрьевна – доктор медицинских наук, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра подготовки врачей первичного звена здравоохранения.

Ведущая организация – Государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Казанская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «__» декабря 2016 г. в __ часов на заседании диссертационного совета ДМ208.031.01 при ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации и ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 664079, г. Иркутск, микрорайон Юбилейный, 100.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (664079, г. Иркутск, микрорайон Юбилейный, 100) и на сайте <http://igmaro.ru>.

Автореферат разослан " ____ " _____ 2016 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
кандидат медицинских наук,
доцент

Стародубцев Анатолий Васильевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) доминирует среди заболеваний органов пищеварения. По данным Н.В. El-Serag et al. (2014), распространенность ГЭРБ в странах Западной Европы и Северной Америки уже достигает 25,9-27,8 %, Восточной Азии - 7,8 %. Между тем, в недавних крупных популяционных исследованиях обнаружен ее рост в Западной Европе и Северной Америке на 4 % в год. В Азии за десятилетний период частота эрозивной формы рефлюксной болезни увеличилась с 2,0 до 8,4 % (Goh K.L. et al., 2009). Помимо прогрессивно растущих распространенности и тяжести патологии актуальность проблемы ГЭРБ обусловлена внепищеводными клиническими проявлениями, которые для диагностики требуют применения широкого спектра лабораторных, инструментальных методов обследования и совместной работы врачей разных специальностей, а в случае верификации диагноза – влияют на продолжительность и структуру лечения (Bardhan K.D. et al., 2007, Маев И.В. и соавт., 2014).

Внепищеводные синдромы ГЭРБ подразделяют на бронхопульмональные, оторинофаринголарингеальные, стоматологические и кардиальные. Среди них на долю поражения респираторного тракта приходится 85-90 % (Joel J. et al., 2008). Пациенты, страдающие обусловленным ГЭРБ поражением верхних отделов респираторного тракта (ВО РТ), составляют 25 % всех случаев внепищеводных синдромов ГЭРБ (Jaspersen D. et al., 2009) и обеспечивают более 15 % общего числа обращений к оториноларингологу (Солдатский Ю.Л., 2007). К. Altman et al. (2011) сообщили о 500 % повышении числа визитов к оториноларингологу по поводу ЛОР-симптомов ГЭРБ за десятилетний период. Несмотря на рост обращаемости, в реальной клинической практике пациенты ГЭРБ-ассоциированной ЛОР-патологией по-прежнему длительное время без особого успеха лечатся у узкого специалиста, не отвечая на стандартные схемы, не достигают стойкой ремиссии заболевания (Лопатин А.С. и соавт., 2013), что, в свою очередь, ведет к хронизации воспаления, развитию неопластических процессов и неоправданным хирургическим вмешательствам (Ожаровский О.Б., 2006; Zhang D. et al., 2014). ГЭРБ отводят ключевую роль в патогенезе упорно текущих хронических синуситов (ХРС), резистентных к стандартному лечению, в том числе – хирургическому (Wong I.W. et al., 2010; Katle E.J. et al., 2013; Hanna B.C., Wormald P.J., 2014). Между тем, исследование взаимосвязи поражения ВО желудочно-кишечного и

респираторного трактов при ГЭРБ является актуальной, но мало изученной проблемой клинической медицины.

Степень разработанности темы исследования. Работы по внепищеводным проявлениям ГЭРБ немногочисленны и противоречивы. Подавляющее число исследований посвящено бронхопульмональному синдрому, в то время как поражения ВО РТ, и, особенно, ГЭРБ-ассоциированный ХРС, мало изучены. Работы по исследованию клинических проявлений и качества жизни пациентов с ассоциированным поражением ВО желудочно-кишечного и респираторного трактов единичны, а имеющиеся – противоречивы. Не изучены особенности эндоскопической картины и морфологические характеристики слизистой оболочки (СО) пищевода, желудка, полости носа и околоносовых пазух (ОНП) у пациентов ГЭРБ с поражением ВО РТ. Нет комплексного исследования рН в верхних отделах желудочно-кишечного и респираторного трактов, мукоцилиарного транспорта (МТ), микробного состава СО полости носа и ОНП, включая инфекцию *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Выделяют три кардинальные теории поражения ВО РТ при ГЭРБ: рефлюксную, опосредованную ларингофарингеальным рефлюксом (ЛФР), рефлексную (эзофаго-назальный рефлекс) и инфекционную, реализующуюся через инфекцию *H. pylori*. Между тем, вклад каждой из них в развитие ГЭРБ-ассоциированного ХРС является предметом дискуссий и остается неясным. Таким образом, клинико-функциональные взаимосвязи поражения ВО желудочно-кишечного и респираторного трактов при ГЭРБ, представляют собой актуальную и до конца не решенную научную проблему, что определило цель данной работы.

Цель исследования – изучить клинико-функциональные особенности поражения верхних отделов желудочно-кишечного и респираторного трактов, ассоциированные с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.

Задачи исследования:

1. Провести анализ клинических проявлений и качества жизни пациентов ГЭРБ с поражением ВО РТ.

2. Выявить характер изменений показателей [24-часовой рН-метрии](#) пищевода, желудка, рН-метрии полости носа и глотки у больных ГЭРБ с поражением ВО РТ.

3. Оценить эндоскопические и морфологические изменения слизистой оболочки пищевода, желудка, полости носа и глотки у больных ГЭРБ с поражением ВО РТ.

4. Изучить время мукоцилиарного транспорта, микробный состав среднего

носового хода и ОНП у пациентов с ГЭРБ с поражением ВО РТ.

5. Установить факторы риска и создать прогностическую модель развития ГЭРБ с поражением ВО РТ.

Научная новизна исследования. Впервые дана характеристика особенностям клинических проявлений и качества жизни при ГЭРБ с поражением ВО РТ.

Впервые у больных ГЭРБ с поражением ВО РТ исследован профиль гастроэзофагеальных рефлюксов.

Представлена комплексная эндоскопическая и морфологическая картина изменений слизистой оболочки ВО желудочно-кишечного и респираторного трактов.

Впервые при ГЭРБ с поражением ВО РТ изучена обсемененность *H. pylori* слизистой оболочки носа в сопоставлении с таковой в антральном отделе желудка, определен микробный состав слизистой оболочки носа и ОНП.

Установлены факторы риска и разработана математическая модель прогнозирования развития ГЭРБ-ассоциированного поражения верхних отделов респираторного тракта.

Теоретическая и практическая значимость. Теоретическая значимость работы обоснована тем, что доказаны положения, вносящие вклад в расширение научных знаний о внепищеводных проявлениях ГЭРБ. Полученные данные уточняют представления о влиянии ГЭРБ на поражение ВО РТ.

Практическая значимость работы заключается в том, что полученные в результате исследования данные о клинико-функциональных особенностях ГЭРБ с поражением ВО РТ, являются основой для разработки дифференцированного подхода к диагностическим и лечебным мероприятиям у больных с ГЭРБ. Представлены методические рекомендации для врачей по диагностике поражения верхних отделов респираторного тракта у больного ГЭРБ. Возможность прогнозирования развития ассоциации ГЭРБ и ХРС создает условия для модификации факторов риска путем формирования индивидуального комплекса профилактических мероприятий у конкретного больного.

Методология и методы исследования. Проведенное исследование основывается на принципе комплексного методологического подхода к изучению клинико-функциональной взаимосвязи поражения верхних отделов желудочно-кишечного и респираторного трактов при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Работа базируется на методологии научного познания с последовательным использованием доказательств. Применялись общенаучный метод (сравнительно-

сопоставимый) и частично-научные методы (клинический, лабораторный, инструментальный, статистический).

Выполнено аналитическое поперечное исследование. Исследование проводилось в три этапа. На первом этапе проведен анализ литературных источников, посвященных изучаемой проблеме. На втором этапе выполнено углубленное обследование 132 последовательных стационарных пациентов. На третьем этапе проведен статистический анализ полученных данных. Методы статистической обработки полученных данных включали описательные статистики, сравнительный, корреляционный, регрессионный и дискриминантный анализ.

Положения, выносимые на защиту:

1. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь с поражением верхних отделов респираторного тракта, в отличие от ГЭРБ с пищеводными синдромами, характеризуется значительной частотой регургитации, ночной симптоматики, широким спектром внепищеводных синдромов, высоким итоговым показателем опросника GerdQ, сниженными физическим и психическим компонентами здоровья, большей частотой тяжелых эрозивных эзофагитов, атрофического антрального гастрита и коморбидности с патологией дуодено-панкреато-билиарной зоны.

2. При поражении верхних отделов респираторного тракта у больных ГЭРБ, по сравнению с ГЭРБ с пищеводными синдромами, отмечаются большая продолжительность любых рефлюксов, в 8,6 раз более высокая частота ночных кислых рефлюксов, доминирование пациентов, имеющих смешанные (70 %) и проксимальные (60,9 %) рефлюксы.

3. Поражение верхних отделов респираторного тракта у больных ГЭРБ приводит к изменению количественных и качественных характеристик микробиома слизистой оболочки среднего носового хода.

4. Ожирение, билиарная патология, инфекция *H. pylori*, изменение высоты, типа рефлюксов и клиренса пищевода, особенно в ночное время, увеличивают вероятность развития ГЭРБ-ассоциированного поражения верхних отделов респираторного тракта.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность результатов обеспечивается тем, что общее количество пациентов, включенных в исследование, составило 132 человека. Результаты получены на современном сертифицированном оборудовании. Применялись общепринятые методики лабораторной и инструментальной диагностики. Для диагностики ГЭРБ и ХРС использованы официальные международные и российские рекомендации. Применены адекват-

ные методы статистической обработки исходной информации. Протокол исследования одобрен комитетами по этике ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 4 от 21 февраля 2013 г.) и ГБОУ ВПО Министерства Здравоохранения Российской Федерации «Иркутский государственный медицинский университет» (протокол от 24 июня 2013 г.). Апробация диссертации состоялась на заседании проблемной комиссии «Внутренние болезни и общая врачебная практика» ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 5 от 23 мая 2016 г.) и расширенном заседании проблемной комиссии по терапевтическим наукам ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 6 от 28 июня 2016 г.).

Результаты исследования были представлены на Asian Pacific Digestive Week (Бали, 2014), Всероссийском конгрессе Российского общества ринологов с международным участием (Нижний Новгород, 2015), XXI Российской гастроэнтерологической неделе (Москва, 2015), Digestive Disease Week (Вашингтон, 2015); конференции оториноларингологов Сибирского федерального округа «Современные вопросы оториноларингологии» (Иркутск, 2015), Digestive Disease Week (Сан-Диего, 2016), XIX съезде отоларингологов России (Казань, 2016), XVI Сибирской гастроэнтерологической конференции «Современные проблемы предраковых и онкологических заболеваний пищеварительного тракта» (Улан-Удэ, 2016), XXII Российской гастроэнтерологической неделе (Москва, 2016).

Результаты исследования и практические рекомендации внедрены и используются в работе гастроэнтерологического и отоларингологического отделений НУЗ «ДКБ на станции Иркутск-Пассажирский ОАО «РЖД». Основные положения и выводы диссертации применяются в клинической, научной и педагогической деятельности на кафедрах терапии, оториноларингологии и ЧЛХ ГБОУ ДПО ИГМАПО и кафедрах госпитальной терапии и оториноларингологии ФБОУ ВО ИГМУ Минздрава Российской Федерации. Оформлена заявка № 2016129929 (приоритет от 20 июля 2016 г.) «Способ прогнозирования течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни».

По теме диссертации опубликовано 16 работ, в том числе 5 статей в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание

ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, методические рекомендации. Диссертация изложена на 135 страницах. Текстовая часть – 110 страниц – состоит из введения, обзора литературы, главы собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения и приложения. Работа проиллюстрирована 8 рисунками и 23 таблицами. Указатель литературы содержит 215 источников, в том числе 57 на русском и 158 на иностранном языке.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования. Объектом исследования явились 132 последовательных стационарных пациента гастроэнтерологического и оториноларингологического отделений НУЗ «ДКБ на станции Иркутск-Пассажирский ОАО «РЖД», подписавших информированное согласие на исследование. Критерии невключения: термические, химические, механические, инфекционные эзофагиты, иные заболевания пищевода, создающие препятствия для проведения эндоскопического исследования и рН-метрии, оперативные вмешательства на органах ЖКТ (кроме холецистэктомии, эндоскопической полипэктомии, аппендэктомии), язвенная болезнь желудка и ДПК в фазе обострения, тяжелые сопутствующие заболевания внутренних органов с выраженным нарушением функции, злокачественные новообразования любой локализации, ВИЧ-инфекция, другие иммунодефицитные состояния, анатомические аномалии полости носа, отягощенный аллергологический анамнез, ХРС полипозной и одонтогенной этиологии.

Путем использования клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования были сформированы 3 группы: 1-я группа – пациенты с внепищеводными синдромами ГЭРБ – ГЭРБ-ассоциированным поражением ВО РТ (ХРС с ГЭРБ) – состоящая из 41 человек, из них 25 мужчин (61 %) и 16 женщин (39 %). Медиана возраста составила 43,8 лет. 2-я – пациенты с пищеводными синдромами ГЭРБ с отсутствием любых внепищеводных проявлений, состоящая из 50 человек, из них 31 мужчина (62 %) и 19 женщин (38 %). Медиана возраста составила 41,5 лет. 3-я – пациенты с поражением ВО РТ в отсутствии ГЭРБ (ХРС без ГЭРБ) – состоящая из 41 человека, из них 25 мужчин (61 %) и 16 женщин (39 %). Медиана возраста составила 40 лет.

Диагностику ГЭРБ, ее пищеводных и внепищеводных проявлений осуществляли на основании рекомендаций Монреальского консенсуса (Vakil N. et al., 2006). Диагноз ХРС соответствовал критериям EPOS 2012 (Fokkens W.J. et al.,

2012). Для выполнения 24-часовой рН-метрии пищевода и желудка использовали аппарат «[Гастроскан-ГЭМ](#)» «[Исток-Система](#)» (Россия). рН-метрию слизистого секрета носа и глотки в трех точках проводили с помощью визуальных тест-полосок универсальной индикаторной бумаги «Экохим» (г. Санкт-Петербург) (Псахис Б.И., 1962) и с использованием концевых электродов зонда рН-метра «Гастроскан-ГЭМ». ФЭГДС выполнена по общепринятой методике видеогастроскопом Pentax EG-290 Кр (Япония). Степень повреждения слизистой оболочки пищевода оценивали по модифицированной версии Лос-Анджелесской классификации (Lundell L.R. et al., 1999). Прицельную биопсию СО пищевода осуществляли во время ФЭГДС. В биоптатах СО дистального отдела пищевода (ДОП) были исследованы частота и выраженность гиперплазии базального слоя (ГБС), удлинения сосочков (УС), внутриэпителиальной клеточной инфильтрации (ВКИ), кишечной метаплазии (КМ), дисплазии легкой (ДЛС) и дисплазии тяжелой степени (ДТС) (Ismail-Beigi F. et al., 1970; Bowrey D.J. et al., 2003; Кононов А.В., 2004). Для оценки морфологических изменений СО 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 (Genta R.M., Dixon M.F., 1995). Диагностику инфекции *H. pylori* осуществляли гистологическим методом и быстрым уреазным тестом (Лапина Т.Л., 1999). Диагностику коморбидной патологии дуодено-панкреато-билиарной зоны выполняли, используя ФЭГДС, трансабдоминальное ультразвуковое исследование и мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) органов брюшной полости. Всем пациентам выполнили ЛОР-осмотр и МСКТ околоносовых пазух. Эндоскопическое исследование полости носа производили с помощью жесткого эндоскопа фирмы «Карл Шторц» (Германия). Забор слизистой с задних концов нижних носовых раковин для морфологического исследования и определения в них *H. pylori* осуществляли с помощью щипцов Блексли фирмы «Карл Шторц» (Германия). Определение *H. pylori* в биоптатах проводили при помощи окраски по Романовскому-Гимзе. Мукоцилиарный транспорт исследовали путем применения сахаринного теста. Всем выполнили микробиологическое исследование секрета из среднего носового хода, пациентам с ХРС дополнительно – пунктата из ОНП. Учитывали только диагностически значимые показатели микрофлоры – КОЕ больше 10^6 (Коротяев А.И., Бабичев С.А., 1998). Использовали непараметрические методы статистики. Средние значения отображали в виде медиан (Me) и интеркварти-

тельного интервала (ИИ). Статистическую значимость различий средних оценивали по Манну–Уитни и Краскелу–Уоллесу. Для определения достоверности различий качественных признаков использовали анализ таблиц сопряженности с определением критерия хи-квадрат по Пирсону. Для установления наличия и силы взаимосвязи двух признаков осуществляли корреляционный анализ по Спирману. Точность разделения на группы тестировали с помощью дискриминантного анализа. Для построения модели прогнозирования дополнительно использовали метод логистической регрессии. Статистически значимым считали различие при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Поражение ВО РТ существенно изменяло клинические проявления ГЭРБ. При сопоставимой частоте изжоги, регургитация беспокоила пациентов группы внепищеводных синдромов (группа 1) в 2,6 раз чаще, чем группы изолированных пищеводных проявлений (группа 2). Ночную изжогу регистрировали у 68,3 % пациентов группы 1 против 24,0 % группы 2 (табл.1).

Таблица 1 – Пищеводные симптомы ГЭРБ у больных 1 и 2 групп (абс.ч. (%), Ме [нижний, верхний квартили])

Пищеводные симптомы		Группа 1 (n=41)	Группа 2 (n=50)	p ₁₋₂
Изжога	Частота (абс.ч. (%))	41 (100 %)	49 (98 %)	0,36
	Выраженность (Ме [нижний, верхний квартили])	4 [2; 4]	3 [3; 4]	0,73
Ночная изжога	Частота (абс.ч. (%))	28 (68,3 %)	12 (24,0 %)	0,00001
	Выраженность (Ме [нижний, верхний квартили])	4 [2; 4]	1 [0; 1]	0,01
Регургитация	Частота (абс.ч. (%))	38 (92,7 %)	18 (36,0 %)	0,00001
	Выраженность (Ме [нижний, верхний квартили])	4 [2; 4]	0 [0; 2]	0,01
Одинофагия	Частота (абс.ч. (%))	10 (24,4 %)	17 (34,0 %)	0,08
	Выраженность (Ме [нижний, верхний квартили])	2 [1; 2]	2 [0; 3]	0,28
Дисфагия	Частота (абс.ч. (%))	17 (41,5 %)	20 (40,0 %)	0,19
	Выраженность (Ме [нижний, верхний квартили])	2 [1; 2]	2 [0; 3]	0,88
Ретростеральная боль	Частота (абс.ч. (%))	20 (48,8 %)	31 (62,0 %)	0,21
	Выраженность (Ме [нижний, верхний квартили])	3 [2; 3]	3 [2; 4]	0,58

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей между группами (критерий χ^2 , критерий Манна-Уитни).

Кроме того, у 70,7 % первых были выявлены жалобы, отсутствующие в группе 2, на ощущение сухости, ожога слизистой полости носа после сна особенно после приема пищи незадолго до сна или ночью.

Частота CD стадий эрозивных эзофагитов в группе 1 составила 70,7 % против 24 %, $p < 0,00001$ в группе 2. Полученные нами результаты в группе 1 отличались от данных В.Э Кокориной (2010). Большая тяжесть поражения ДОП в нашем исследовании была обусловлена высоким уровнем смешанных рефлюксов и замедлением клиренса пищевода, приводящих к интенсификации экспозиции более агрессивного рефлюксата. Дифференциация в видах рефлюксов, их продолжительности, особенно в положении лежа, предопределили различия по тяжести эрозивного эзофагита и морфологической картины СО ДОП (по показателю УС) в группах 1 и 2 (табл. 2). По мнению М. Vieth et al. (2006), УС в большей степени ассоциировано с тяжестью рефлюкс-эзофагита, чем его другие морфологические признаки.

Таблица 2 – Морфологическая картина СО ДОП у больных 1 и 2 групп

Показатели		ГБС	УС	ВКИ	КМ	ДЛС+ДТС
Группа 1. n=41	абс. ч.	28	33	16	0	0
	%	68,3	80,5	39,0	0	0
Группа 2. n=50	абс. ч.	26	25	17	0	0
	%	52,0	50,0	34,0	0	0
p 1-2		0,1	0,002	0,6	1,0	1,0
Примечание: p – статистическая значимость различий показателей между группами (критерий χ^2).						

Наши данные не совпали с имеющимися в литературе по типу гастрита, ассоциированного с поражением ВО РТ. В исследовании М. Saruc et al. (2012) у пациентов ГЭРБ без ЛФР чаще, чем с ЛФР диагностировали гастрит тела желудка. Авторы, подразумевая значимость исключительно кислотного фактора, высказались о защитной роли воспаления тела желудка против развития ЛФР. Напротив, нами в группе 1 установлена ассоциация патологии пищевода с антральным атрофическим гастритом и относительно высокой частотой атрофических изменений в теле желудка. У пациентов группы 2 патология пищевода развивалась преимущественно на фоне антрального неатрофического гастрита и отсутствия атрофических изменений в теле желудка (табл.3). Учитывая сопоставимый уровень инфекции *H.pylori* и возраста пациентов, большую частоту атрофических изменений в СО желудка в группе 1 можно объяснить существованием дополнительных повреждающих факторов. Высокая частота смешанных рефлюксов в пищевод, является следствием наличия дуоденального содержимого в просвете желудка. Индекс коморбидной патологии пи-

щеварительного тракта, предрасполагающей к дуодено-гастральным рефлюксам (Portincasa P. et al., 1997; Marshall R.E. et al, 2001), в группе 1 была выше, чем у пациентов 2 группы (1,2 [1,0; 2,4] против 0,64 [0,5; 1,4], $p=0,00012$).

Таблица 3 – Морфологическая картина СО антрального отдела и тела желудка у больных 1 и 2 групп (абс.ч. (%))

Отдел желудка	Признаки		Группа 1. n=41	Группа 2. n=50	p 1-2
		абс. ч. (%)			
Антральный	H.pylori (+)	абс. ч. (%)	28 (68 %)	30 (60 %)	0,41
	Активность 2+3 ст.	абс. ч. (%)	11 (26 %)	19 (38 %)	0,25
	Атрофия	абс. ч. (%)	26 (63 %)	7 (14 %)	0,000023
	КМ	абс. ч. (%)	16 (39 %)	1 (2 %)	0,00002
	ДЛС+ДТС	абс. ч. (%)	0 (0 %)	0 (0 %)	1,0
Тело желудка	Активность 2+3 ст.	абс. ч. (%)	4 (9,7 %)	3 (6 %)	0,5
	Атрофия	абс. ч. (%)	4 (9,7 %)	0 (0 %)	0,02
	КМ	абс. ч. (%)	0 (0 %)	0 (0 %)	1,0
	ДЛС+ДТС	абс. ч. (%)	0(0 %)	0 (0 %)	1,0

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей между группами (критерий χ^2).

Пациенты группы 1 помимо поражения ВО РТ имели другие внепищеводные синдромы. У каждого четвертого больного группы регистрировали стоматологические, каждого пятого – бронхопульмональные и каждого 11 – кардиальные проявления внепищеводных синдромов ГЭРБ. В группе 2 указанные внепищеводные проявления отсутствовали. Отдельно следует подчеркнуть, что у 80,4 % пациентов в группе 1, в отличие от группы 3, ХРС развивался на фоне другой ГЭРБ-ассоциированной патологии ВО РТ (хронического фарингита, ларингита, тонзиллита, среднего отита). Очевидно, что эпизод проксимального рефлюкса может быть ответственен за одновременное поражение нескольких органов. Наиболее близкими к полученным нами, оказались данные D.R. Scott, R.A. Simon (2015), обнаруживших у половины больных ГЭРБ-ассоциированной бронхиальной астмой внепищеводные ЛОР-синдромы. Мультицелевое воздействие рефлюксата характерно и для ВО РТ, в то время как при локальном воспалении иного происхождения (поражение ВО РТ, не ассоциированное с ГЭРБ), процесс ограничен только полостью носа и ОНП. В свою очередь, регулярное воздействие рефлюксата на СО полости носа и ОНП приводит к развитию атрофических процессов, снижающих чувствительность рецепторного аппарата СО ВО РТ. Так, при сопоставимой частоте типичной жалобы для ХРС на заложенность носа или вы-

деления из носа ($p=0,15$), боль в проекции околоносовых пазух (ОНП) и нарушенное обоняние практически в 2 раза реже регистрировали в группе 1. Их выраженность была значимо ниже в группе 1, чем 3. Ощущение сухости, ожога слизистой носа после сна беспокоили только больных группы 1.

В группе 3 показатели 24-часовой рН-метрии соответствовали норме. Между группами 1 и 2 установлены значимые различия по показателю количества кислых и щелочных рефлюксов длительностью более 5 мин. В группе 1 количество любых продолжительных рефлюксов было выше (рис. 1). Наиболее близкими к полученным нами, оказались данные G.N. Postma et al. (2001), сравнивавших длительность рефлюксов у больных с изолированным ЛФР, изолированной ГЭРБ, сочетанием ГЭРБ и ЛФР и лиц без ГЭРБ и ЛФР. Причиной увеличения длительности рефлюксов, приводящей к замедлению объемного клиренса пищевода, авторы посчитали снижение перистальтической активности пищевода.

Анализируя результаты суточной рН – метрии мы обнаружили, что пациенты с кислым рефлюксом в группе 1 составили 30 %, в группе 2 – 66 % (рис.2). Смешанный тип рефлюкса имел место у 70 % пациентов группы 1 и у 34 % - группы 2 ($p=0,0005$). Высокая частота смешанных рефлюксов являясь следствием заброса комбинированного желудочного и дуоденального содержимого в пищевод, отражает у больных группы 1 наличие дуодено-гастро-эзофагеальных рефлюксов, ассоциированных с нарушением функции не только нижнего пищеводного, но и пилорического сфинктеров. Тогда как в группе 2 ведущими являются кислые гастроэзофагеальные рефлюксы (ГЭР), обусловленные локальными расстройствами антирефлюксных механизмов на уровне нижнего пищеводного сфинктера.

В литературе нет данных о показателях рН СО полости носа и глотки у пациентов ГЭРБ-ассоциированным ХРС. Проксимальные рефлюксы в глотку с рН менее 5 (ЛФР) мы обнаружили у пациентов группы 1 в 60,9 % случаев, и ни у одного в двух других. Ключевыми механизмами в развитии ЛФР являются длительное персистирование рефлюксата в ДОП, дисфункция верхнего пищеводного сфинктера и сниженный тонус мышц глотки, способствующие забросу агрессивного содержимого желудка или ДПК в ВО РТ.

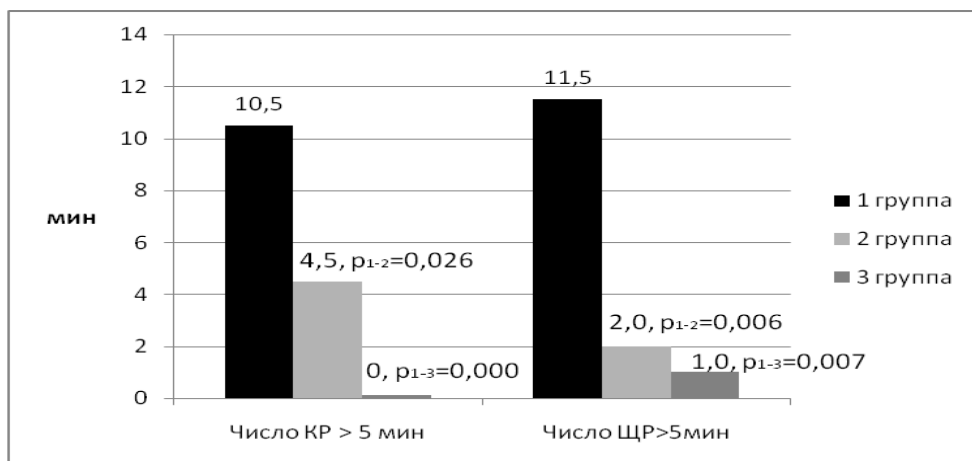


Рисунок 1 – Показатели 24-часовой рН - метрии пищевода 1-3 групп. Примечание: число КР>5 мин - число кислых рефлюксов (рН<4) продолжительностью более 5 мин; число ЩР>5мин – число щелочных рефлюксов (рН>7) продолжительностью более 5 мин.

Оценивая вклад ГЭРБ в нарушение кислотно-щелочного равновесия СО полости носа, были измерены рН в трех отделах полости носа (переднем, в области среднего носового хода (СНХ) и заднем). При этом не обнаружили статистически значимой разницы рН между тремя исследуемыми группами в передних отделах носа (табл.4). Тогда как при сравнении рН СНХ и задних отделов полости носа между пациентами 1 и 3 групп выявлены достоверные различия по наличию у пациентов ЛФР. Закисление СНХ и задних отделов полости носа отражает проникновение кислого рефлюксата выше верхнего пищеводного сфинктера. Наличие высоких рефлюксов при ГЭРБ широко дискутируется. Так, J.K. DiBaise et al. (2001), не обнаружили различий в параметрах проксимального или дистального рефлюксов у больных с пищеводными и внепищеводными синдромами ГЭРБ. Аналогичные результаты получены J.R. Roberts et al. (2012). Напротив S. Karoui et al. (2008), обследовав больных ГЭРБ с хроническими фарингитом и ларингитом, дистальные рефлюксы выявили у 81 %, проксимальные – у 60 % пациентов. Однако, в отличие от наших данных, проксимальные против дистальных рефлюксов характеризовались меньшим числом эпизодов ГЭР продолжительностью более 5 минут, меньшей продолжительностью длительных ГЭР и лучшим клиренсом пищевода.

В половине случаев пациентов группы 1 (50%) и только у 5,8 % (p = 0,0001) – группы 2 зарегистрированы патологические кислые рефлюксы в ночное время, что согласуется с данными N. Elleuch et al. (2015) и D.R. Scott, R.A. Simon (2015).

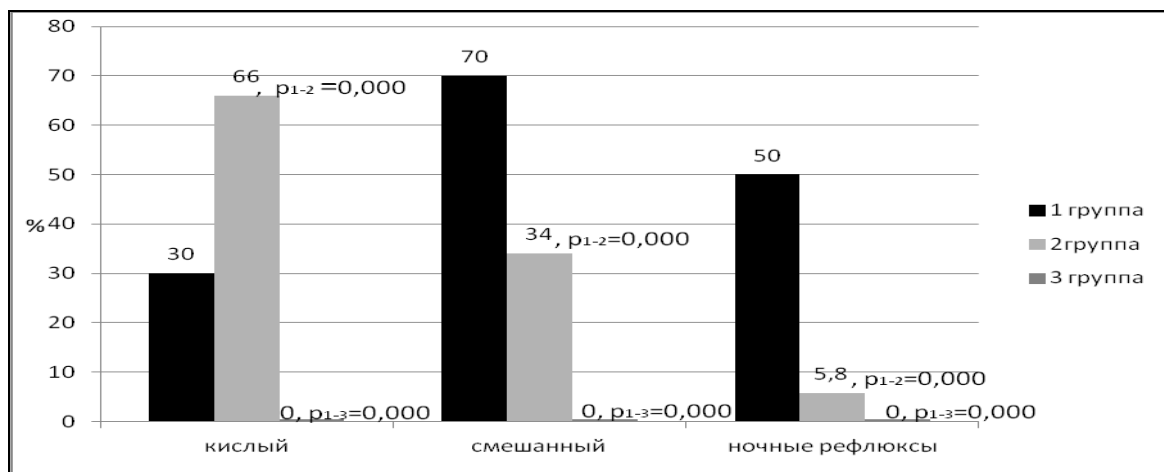


Рисунок 2 – Профиль гастро-эзофагеальных рефлюксов в группах 1-3 (%).

Таблица 4 – Показатели рН слизистой оболочки носа и глотки пациентов 1-3 групп (Ме [нижний, верхний квартили])

Группы	1 группа (n=41)	2 группа (n=50)	Группа 3 (n=41)	p
рН передних отделов носа	8 [7,2; 8,2]	7,5 [7,2; 8]	8 [7,2; 8,3]	0,43
рН среднего носового хода	7,3 [6,5; 7,8]	7,7 [7,4; 8,1]	8 [7,6; 8,5]	0,0001
рН задних отделов носа	5,3 [4,7; 6,1]	7,6 [6,8; 7,9]	7,9 [7,4; 8,3]	0,0007
рН глотки	5,0 [4,3; 5,5]	5,5 [5,2; 6,9]	6,5 [5,9; 6,9]	0,0005

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей между группами (критерий Краскела-Уоллиса).

Средний показатель МТ в группе 1 составил 28 [25; 30], группе 2 – 10 [8; 12], группе 3 – 24 [21; 25] минуты. У пациентов 1 и 3 групп регистрировали достоверное замедление МТ по сравнению с больными группы 2 ($p < 0,001$). При сопоставлении показателей МТ в группах 1 и 3, выявлено статистически значимое увеличение времени сахаринового теста у первых. К значительному угнетению мукоцилиарного транспорта слизистой оболочки полости носа приводит снижение рН в ходе проксимальных ГЭР (Lee H.J. et al, 2009).

Нарушение МТ, в свою очередь, предрасполагает к повышенной адгезии и колонизации патогенной флоры на СО носа и ОНП (Kristi V. et al., 2015). Кроме того, непосредственный контакт рефлюксата с эпителием ВО РТ индуцирует регулярно происходящие сдвиги в гомеостазе эпителия ВО РТ снижающие функцию эпителиального барьера и позволяющие микроорганизмам колонизировать его поверхность. Прямое и опосредованное МТ влияние рефлюксата на СО ВО РТ обуславливает большую частоту и выраженность нарушений микробиоты СНХ у больных группы 1 по сравнению с группой 3 (табл.5). Следует отметить, что в

четырёх образцах группы 1 имели место бактериально-грибковые ассоциации, в шести - бактериальные ассоциации. Таковые в группах 2 и 3 мы не обнаружили. Регистрация микрофлоры на СО СНС у больных группы 2 ассоциирована с феноменом носительства. Около трети европейцев общей популяции колонизированы *St. aureus*, чуть меньше – *Str. pneumonia* и *Str. pyogenus* (Bachert C., Holtappels G., 2015). По итогам национального проекта ХРОНОС в спектр ключевых микроорганизмов, вегетирующих в СНХ и ОНП при ХРС, вошли *S. pneumoniae* и *S. aureus* (Лопатин А.С. и соавт., 2013), что соотносится с нашими данными в группах 1 и 3. Мы впервые изучили микробиоту ГЭРБ-ассоциированного ХРС. Особенностью микробного состава СО в группе 1 по сравнению с пациентами группы 3 явилось семикратное увеличение частоты обнаружения *E. coli* и восьмикратное – *Candida albicans*. Наиболее вероятной причиной первого является рефлюкс содержимого ВО ЖКТ, второго – дисбиоз флоры на фоне, как правило, не однократного, но малоэффективного лечения антибактериальными препаратами по ЛОР-стандартам. В биоптатах СО задних концов нижних носовых раковин *H. pylori* обнаружен у 10 (24 %) пациентов в группе 1 и ни у одного – групп 2 и 3 ($p=0,001$). Наши данные по частоте контаминации СО ВО РТ совпали с результатами В.Э. Кокориной (2010), были выше, чем у S. Morinaka (2003) и ниже, чем в исследованиях А. Veule (2015) и D. Bansal et al. (2016). Источником *H. pylori* в полости носа является инфекция, исходно локализующаяся в СО АОЖ. Сопоставимые результаты обнаружения желудочной инфекции и выраженные различия в ее регистрации в полости носа при поражении ВО РТ, ассоциированном и не ассоциированном с ГЭРБ, свидетельствуют с одной стороны о тех же высоких рефлюксах, как способе доставки инфекционного агента, но в то же время не исключают разное взаимодействие *H. pylori* с местной флорой, зависящей, в свою очередь, от состояния МТ, повреждаемого как микроаспирацией рефлюксата, так и в ходе ваго-вагального рефлекса.

Если при микробиологическом исследовании отделяемого из среднего носового хода у пациентов всех трех групп нами получена только аэробная микробиота, то при анализе аспирата из верхнечелюстных пазух больных ХРС – как аэробная, так и анаэробная флора. В условиях ХРС при заблокированных соустьях в изолированных пазухах падает парциальное давление кислорода, рН среды смещается в кислую сторону, что создает благоприятные условия для анаэробов. Положительные результаты посева аспирата из ОНП в группах 1 и 3 были сопоставимыми: 22 (53,6 %) пациентов группы 1 и 16 (39 %, $p>0,05$) пациентов группы

3. Достоверных различий микрофлоры в аспирате ОНП в группах 1 и 3 не выявили. Представителям группы 2 микробиологическое исследование пункта из верхнечелюстных пазух не проводили.

Таблица 5 – Сравнительная характеристика микрофлоры среднего носового хода у пациентов групп 1-3 (абс.ч. (%))

Возбудитель	Группа 1. n=41	Группа 2. n=50	Группа 3. n=41	p ₁₋₂ p ₁₋₃
St. aureus	13 (31,7 %)	4 (8 %)	5 (12,1 %)	0,003 0,007
Str. pneumonia	3 (7,3 %)	3 (6 %)	5 (12,1 %)	0,801 0,456
Str. pyogenus	2 (4,8 %)	3 (6 %)	2 (4,8 %)	0,815 1,0
Ps. aeruginosa	5(12,1 %)	0 (0 %)	3(7,3 %)	0,011 0,456
Str. hemolyticus	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (4,8 %)	1,0 0,152
Corynebacterii spp.	2 (4,8 %)	2 (4 %)	0 (0 %)	0,838 0,152
Klebsiella pneumonia	2 (4,8 %)	0 (0 %)	3 (7,3 %)	0,114 0,521
E. coli	7 (17,0 %)	0 (0 %)	1 (2,4 %)	0,002 0,028
Candida albicans	7 (17,0 %)	0 (0 %)	1 (2,4 %)	0,002 0,028
<i>Примечание:</i> p – статистическая значимость различий показателей между группами (критерий χ^2).				

Для выявления наиболее информативных прогностических признаков развития патологии ВО РТ у больных ГЭРБ был применен многофакторный дискриминантный анализ. Из всего многообразия полученных клинических, эндоскопических, морфологических, и функциональных данных выделено 8 основных прогностических признаков для построения модели, для которых значимость по F-критерию $p < 0,05$. Точность группирования составила 92,22 %. Для построения модели прогнозирования ГЭРБ-ассоциированной патологии ВО РТ нами был дополнительно применен метод логистической регрессии. Далее был проведен сравнительный анализ совпадения информативных признаков двух статистических методов: дискриминантного анализа и логистической регрессии. Получены практически одинаковой информационной способности и статистической значимости математические модели, обладающие высокой чувствительностью, специфичность и безошибочностью.

Таким образом, основные выводы этой работы заключаются в том, что, ГЭРБ с поражением ВО РТ, характеризуется как полиморбидная патология с во-

влечением в патологический процесс широкого спектра органов ВО желудочно-кишечного и респираторного трактов. Больные ГЭРБ-ассоциированным поражением ВО РТ отличаются высокой частотой смешанных рефлюксов, низкой эффективностью клиренса, большой протяженностью рефлюксов, особенно в ночное время, отражающих системный характер нарушений моторики ВО ЖКТ. Прогностическая модель не только позволила сформулировать кардинальные клинико-функциональные особенности поражения ВО ЖКТ и РТ при ГЭРБ – ГЭРБ-ассоциированном ХРС – но и отразила потенциальный вклад всех трех ключевых теорий в развитие указанной ассоциации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выводы

1. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь с поражением ВО РТ, в отличие от ГЭРБ с изолированным пищеводным синдромом, характеризуется частотой регургитации больше в 2,6 раза, ночной изжоги в 2,8 раза и существенным снижением интегральных показателей физического и психического компонентов здоровья. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь с ХРС ассоциирована с орофаринголарингеальным, стоматологическим, бронхопульмональным и кардиальным внепищеводными синдромами, которые встречаются в данной группе в 80,4; 24,4; 19,5 и 7,3 % случаев, соответственно, и отсутствуют у пациентов с ГЭРБ без поражения ВО РТ.

2. ГЭРБ-ассоциированное поражение ВО РТ отличается от ГЭРБ с изолированным пищеводным синдромом большей продолжительностью любых рефлюксов, в 8,6 раз более высокой частотой ночных кислотных рефлюксов и доминированием пациентов (70 %), имеющих смешанные рефлюксы. Частота проксимальных рефлюксов у пациентов ГЭРБ с внепищеводными синдромами – ГЭРБ-ассоциированным ХРС – достигает 60,9 %.

3. У больных ГЭРБ-ассоциированным поражением ВО РТ с большей частотой, чем при ГЭРБ с изолированным пищеводным синдромом диагностируются тяжелые эрозивные эзофагиты, морфологически проявляющиеся удлинением сосочков, антральный атрофический гастрит (63,4 %), атрофический гастрит тела желудка (9,8 %). У пациентов только с пищеводными синдромами ГЭРБ структура слизистой оболочки желудка имеет отличия и характеризуется низкой частотой атрофических изменений в антральном отделе (14,0 %) и отсутствием атрофии в

теле желудка. Коморбидная дуодено-панкреато-билиарная патология встречается в 1,9 раза чаще при внепищеводных, чем при пищеводных синдромах ГЭРБ.

4. При сопоставимой частоте инфекции в антральном отделе желудка, в биоптатах слизистой оболочки задних концов нижних носовых раковин *H. pylori* обнаружен у каждого четвертого пациента в группе ГЭРБ-ассоциированного поражения ВО РТ и ни у одного пациента из групп ГЭРБ без поражения ВО РТ и с поражением ВО РТ, не ассоциированным с ГЭРБ.

5. Для ГЭРБ-ассоциированного поражения ВО РТ характерны существенное замедление мукоцилиарного транспорта и большая частота выделения *S. aureus*, *E. coli*, *Candida albicans* из слизистой оболочки среднего носового хода, в отличие от ГЭРБ с изолированным пищеводным синдромом и поражением ВО РТ, не ассоциированным с ГЭРБ.

6. Ожирение, билиарная патология, инфекция *H. pylori*, изменение профиля рефлюксов и клиренса пищевода, особенно в ночное время, увеличивают вероятность обнаружения ГЭРБ-ассоциированного поражения ВО РТ.

Практические рекомендации

1. Тщательная, сопряженная диагностика, включающая анализ жалоб пациента как со стороны верхних отделов желудочно-кишечного, так и со стороны верхних отделов респираторного трактов, эндоскопический осмотр органов верхнего этажа пищеварительного и респираторного трактов, 24 часовая рН-метрия пищевода и желудка, рН-метрия полости носа и глотки дают возможность распознать ассоциированную патологию верхних отделов желудочно-кишечного и респираторного трактов.

2. При наличии жалоб у больных ГЭРБ со стороны верхних отделов респираторного тракта необходима консультация врача-оториноларинголога для выявления ГЭРБ-ассоциированной патологии, в том числе ассоциированного с ГЭРБ хронического риносинусита.

3. При патологии верхних отделов респираторного тракта, резистентной к стандартным схемам лечения, в дифференциально-диагностический ряд следует включить ГЭРБ и при верификации – оптимизировать терапию в соответствии с принципами ее ведения.

4. Для прогнозирования поражения верхних отделов респираторного тракта – ГЭРБ-ассоциированного ХРС – у больных ГЭРБ возможно использование математических моделей:

$$F_1 = 38,64 + 0,36 \times X_1 + 6,40 \times X_2 + 0,77 \times X_3 - 6,33 \times X_4 + 0,13 \times X_5 + 0,04 \times X_6 + 0,31 \times X_7 + 0,20 \times X_8.$$

$$F_2 = 53,27 + 0,30 \times X_1 - 9,29 \times X_2 - 1,63 \times X_3 - 14,82 \times X_4 + 0,19 \times X_5 + 0,09 \times X_6 + 0,08 \times X_7 + 0,26 \times X_8,$$

где X_1 – ИМТ более 30 кг/м²: нет – 0, есть – 1;

X_2 – рН верхнего отдела респираторного тракта (носоглотки) < 5:

нет – 0, есть – 1;

X_3 – наличие билиарной патологии (желчно-каменной болезни или постхолецистэктомического синдрома): нет – 0, есть – 1;

X_4 – присутствие *H. pylori* в слизистой оболочке верхнего отдела респираторного тракта: нет – 0, есть – 1;

X_5 – процент времени лежачь с рН < 4 более 3,5: нет – 0, есть – 1 ;

X_6 – число кислых рефлюксов за время исследования более 46,9:

нет – 0, есть – 1;

X_7 – число кислых рефлюксов продолжительностью от 5 мин более 3,5: нет – 0, есть – 1;

X_8 – длительность наиболее продолжительного щелочного рефлюкса более 24 мин: нет – 0, есть – 1;

Если $F_1 > F_2$, то обследуемому пациенту прогнозируют высокий риск обнаружения ГЭРБ-ассоциированной патологии верхнего отдела респираторного тракта.

При значении $F_1 < F_2$ – риск обнаружения ГЭРБ-ассоциированной патологии верхнего отдела респираторного тракта низкий.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Дальнейшие научные исследования в этой области могут включать определение других помимо соляной кислоты компонентов рефлюксата (пепсина, желчных кислот) в полости рото- и носоглотки для скрининговой неинвазивной диагностики типа рефлюкса у больных ГЭРБ с поражением верхних отделов респираторного тракта. Длительное проспективное наблюдение и оценка результатов лечения пациентов ГЭРБ с поражением верхних отделов респираторного тракта может оптимизировать схемы ведения таких пациентов.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Темникова, И. Измерение рН глотки и носа у пациентов с нарушением носового дыхания воспалительного и невоспалительного генеза в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / И.В. Темникова, М.В. Субботина, Е. В. Онучина // Вестник оториноларингологии. – 2013. – №5, приложение. – С. 39–40.
2. Темникова, И. Показатели рН глотки и носа у пациентов с нарушением носового дыхания воспалительного и невоспалительного генеза в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / И.В. Темникова, М.В. Субботина, Е. В. Онучина // Фундаментальная наука и клиническая медицина – человек и его здоровье: сборник тезисов Всероссийской медико-биологической научной конференции молодых ученых (20 апреля 2013 г., Санкт-Петербург). – СПб., 2013. – С. 400–401.
3. Темникова, И. Качество жизни пациентов с хроническим риносинуситом, ассоциированным с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / И.В. Темникова, М.В. Субботина, Е. В. Онучина // Рос. ринология. – 2014. – № 3. – С. 61.
4. Onuchina, E.V. The frequency of occurrence of symptoms and risk factors of Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) in patients with sinusitis / E.V. Onuchina, M.V. Subbotina, I.V. Temnikova // J. Gastroenterology and Hepatology. – 2014. – Vol. 29, N.3. – P.116.
5. Темникова, И. Особенности хронического риносинусита, ассоциированного с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / И.В. Темникова, Е.В. Онучина, М.В. Субботина // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2015. – № 3. – С. 21–25.
6. Субботина, М. Показатели рН глотки и носа у пациентов с нарушением носового дыхания воспалительного и невоспалительного генеза / М.В. Субботина, И.В. Темникова, Е.В. Онучина // Вестник оториноларингологии. – 2015. – №3. – С. 35–39.
7. Темникова, И. Мукоцилиарный транспорт слизистой оболочки носа у пациентов с хроническим риносинуситом, ассоциированным с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / И.В. Темникова, М.В. Субботина, Е. В. Онучина // Наука и практика в оториноларингологии: материалы XIV Российского конгресса оториноларингологов под ред. проф. Пальчуна (10–11 ноября 2015 г., Москва). – М., 2015. – С.72–73.
8. Темникова, И. Качество жизни пациентов с хроническим риносинуситом, ассоциированным с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / И.В. Темникова, М.В. Субботина, Е. В. Онучина // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2015. – № 8. – С. 33–36.

9. Onuchina, E. pH of the pharynx is associated with esophagitis and rhinosinusitis / E. Onuchina, M. Subbotina, I. Temnikova, J.L. Tonkikh, A.V. Vasyutin, V.V. Tsukanov // *Gastroenterology*. – 2015. – Vol. 148. N. 4. – P. S609.
10. Темникова, И. Клинико-лабораторные особенности хронического риносинусита, ассоциированного с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / И.В. Темникова, М.В. Субботина, Е. В. Онучина // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2015. – Т. 25, № 5, приложение. – С.13.
11. Темникова, И. Микробиом полости носа и околоносовых пазух при хроническом риносинусите, ассоциированном с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / И.В. Темникова, М.В. Субботина, Е. В. Онучина // *Материалы XIX съезда оториноларингологов России, (12-15 апреля 2016, Казань)*. – СПб. – 2016. – С.542–543.
12. Темникова, И. Мукоцилиарный транспорт и микробиота полости носа, околоносовых пазух при хроническом риносинусите, ассоциированном с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / И.В. Темникова, Е.В. Онучина, М.В. Субботина // *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. – 2016. – Т. 1, №3. – С. 78–81.
13. Onuchina, E. The microflora spectrum of the nasal cavity associated with GERD in patients with chronic rhinosinusitis / E. Onuchina, M. Subbotina, I. Temnikova, A.V. Vasyutin, V.V. Tsukanov // *Gastroenterology*. – 2016. – Vol. 150, N. 4, Suppl. 1. – P. S266–267.
14. Темникова И.В. Клинико – функциональная характеристика некоторых внешневодных проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [Электронный ресурс] / И.В. Темникова, Е.В. Онучина, М.В.Субботина, Т.Д.Приходько // *Забайкальский медицинский вестник*. – 2016. – № 3. – С. 1-6. – Режим доступа: <http://medacadem.chita.ru/zmv> (5 сент. 2016).
15. Темникова, И. Мукоцилиарный транспорт, микробиота полости носа и околоносовых пазух при хроническом риносинусите, ассоциированном с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / И.В. Темникова, Е. В. Онучина, М.В. Субботина // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2016. – Т. 26, № 5, приложение. – С.10.
16. Темникова, И. Частота выявления *H. Pylory* в слизистой оболочке задних концов нижних носовых раковин и антрального отдела желудка при хроническом риносинусите, ассоциированном с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / И.В. Темникова, Е. В. Онучина, М.В. Субботина // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2016. – Т. 26, № 5, приложение. – С.10.

Библиотека литературы по функциональной гастроэнтерологии:

www.gastroscan.ru/literature/