

ФГБОУ ВО ПЕРВЫЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АКАДЕМИКА И.П.ПАВЛОВА  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

КАФЕДРА ОБЩЕЙ ВРАЧЕБНОЙ ПРАКТИКИ  
(СЕМЕЙНОЙ МЕДИЦИНЫ)

На правах рукописи

ПИДЖИМЯН  
ВИКТОРИЯ ПЕТРОСОВНА

ВЛИЯНИЕ СТАТУСА КУРЕНИЯ И СТЕПЕНИ НИКОТИНОВОЙ  
ЗАВИСИМОСТИ НА КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ  
ТЕЧЕНИЯ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ,  
ВОЗМОЖНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ТРИМЕБУТИНА В КОМПЛЕКСНОЙ  
ТЕРАПИИ

14.01.04 – Внутренние болезни

диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**  
Доктор медицинских наук, профессор  
Наталья Леонидовна Шапорова

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ – 2016

## СОДЕРЖАНИЕ

Введение	4
Глава 1. Обзор литературных источников	11
1.1 Современные представления о ГЭРБ (определение, классификации)	11
1.2 Табакокурение, как фактор риска ГЭРБ	19
1.3 Клинические проявления ГЭРБ	23
1.4 Диагностика ГЭРБ	25
1.5 Представления об изменении качества жизни пациентов, страдающих ГЭРБ	30
1.6 Современная тактика ведения пациентов, страдающих ГЭРБ	33
Глава 2. Материалы и методы	40
2.1 Дизайн исследования	40
2.2 Клиническая характеристика обследованных лиц	42
2.3 Методы исследования	43
2.3.1 Оценка курительного поведения	45
2.3.2 Эндоскопическое обследование	47
2.3.3 Суточное рН-мониторирование пищевода	48
2.3.4 Ультразвуковое исследование брюшной полости	50
2.3.5 Электрокардиография	51
2.3.6 Морфологическое исследование биоптатов	51
2.3.7 Диагностика инфекции <i>H. Pylori</i> с помощью экспресс теста Biohit <i>H. pylori</i>	53
2.3.8 Использование тестовой панели «Гастропанель»	54
2.3.9 Исследование качества жизни пациентов	56
2.4 Статистическая обработка и анализ данных	58
Глава 3. Собственные результаты	60
3.1 Влияние курения на клинические особенности ГЭРБ	60
3.2 Клинико-инструментальные особенности эзофагита у курящих пациентов, страдающих ГЭРБ	69

3.3 Особенности изменения кислотопродукции у курящих пациентов, с различными формами ГЭРБ	76
3.4 Результаты применения тримебутина в комплексной терапии курящих пациентов, страдающих ГЭРБ	80
3.5 Оценка изменения качества жизни курящих пациентов, страдающих ГЭРБ на фоне комплексной терапии с применением тримебутина	93
Глава 4. Обсуждение результатов	100
4.1 Особенности клинической картины ГЭРБ у курящих пациентов	100
4.2 Оценка клинико-инструментальных особенностей эзофагита у курящих пациентов, страдающих ГЭРБ	102
4.3 Влияние курения на кислотопродукцию у пациентов с различными формами ГЭРБ	106
4.4 Результаты применения тримебутина в комплексной терапии курящих пациентов, страдающих ГЭРБ	107
4.5 Оценка изменения качества жизни курящих пациентов, страдающих ГЭРБ на фоне комплексной терапии с применением тримебутина	111
Заключение	117
Выводы	113
Практические рекомендации	114
Список сокращений	115
Список использованной литературы	116
Приложения	136

## ВВЕДЕНИЕ

Повышенное внимание к ГЭРБ обусловлено его высокой распространенностью и продолжающимся ростом заболеваемости. На VI Объединенной гастроэнтерологической неделе (Бирмингем, 1997) было выдвинуто положение «XX век - век язвенной болезни, а XXI век - это век ГЭРБ».

Возникновение ГЭРБ преимущественно связано с повреждающим воздействием соляной кислоты, а также – с воздействием желчных кислот и панкреатических протеаз на СО пищевода, в составе ЖПР [5]. С увеличением длительности эвакуации содержимого пищевода повышается вероятность повреждения его СО. Одним из основных факторов риска возникновения патологического ГЭР является табакокурение [54].

Несмотря на внедрение национального Проекта «Здоровье» Правительством Российской Федерации и пропаганду здорового образа жизни, по информации Роспотребнадзора, за последние 20 лет количество курильщиков в стране увеличилось на 440 тысяч человек, а в последние годы наблюдается отчетливая тенденция к увеличению распространения табакокурения среди молодежи и более раннему началу регулярного курения. Как сообщает Роспотребнадзор, в России курение является самой распространенной вредной привычкой, в стране в настоящее время курят 65% мужчин и до 30% женщин.

Возникновение ГЭРБ у курящих табак связывают с транзиторным расслаблением НПС, возникающим при растяжении желудка, гипосаливацией с уменьшением нейтрализации кислотного рефлюктата, увеличение времени воздействия рефлюктата на СО пищевода [8, 69]. Табакокурение способствует снижению тонуса НПС, за счет воздействия никотина на его 14-холинэргические рецепторы [92]. Табакокурение помимо острого влияния имеет и хроническое релаксирующее действие на НПС. Транзиторная релаксация НПС, которая является проявлением ваговагусного

рефлекса, у курящих табак пациентов наблюдается в 1,8 раз чаще, чем у не курящих [8, 9].

Согласно данным суточной рН-метрии табакокурение пролонгирует воздействие рефлюктата на СО пищевода и, уменьшает давление НПС, способствуя как возникновению, так и учащению ЖПР. Табакокурение уменьшает выработку слюны, чем ухудшает уже замедленную эвакуацию пищеводного содержимого, оказывая двойное отрицательное действие [8,9].

Увеличение времени нахождения рефлюктата в пищеводе выявляется примерно у 50% пациентов, страдающих ГЭРБ в стадии рефлюкс-эзофагита. Известно, что табакокурение не только осложняет течение ГЭРБ, но и может спровоцировать его манифестацию [8, 48, 69, 83, 112, 146, 147, 162]. Результаты исследований М. Monajemzadeh с соавторами (2013) показали, что у детей при влиянии окружающего табачного дыма увеличивается риск развития эзофагита [157].

Эвакуаторная функция желудка замедлена примерно у половины пациентов, страдающих ГЭРБ. Повышение внутрижелудочного давления, как следствие замедленной эвакуации желудочного содержимого, способствует увеличению градиента желудочно-пищеводного давления провоцируя учащение эпизодов ЖПР на фоне патологической релаксации НСП в результате растяжения желудка. Однако, в литературных источниках, встречаются и противоположные мнения о воздействии курения табака на эвакуаторную функцию желудка. Так, Hanson M et al., (1987) отмечают, что курение табака ускоряет опорожнение желудка, однако, согласно другим данным – табакокурение замедляет опорожнение желудка, задерживая опорожнение желудка от твердой пищи, что связывают с увеличением концентрации никотина в крови [116], также есть данные об отсутствии связи табакокурения с ухудшением эвакуаторной функции желудка [153].

Данные литературных источников о роли табакокурения в развитии эрозивного эзофагита и пищевода Барретта неоднозначны. Большинство авторов считает табакокурение одним из главных факторов риска в

возникновении и развитии эрозивного эзофагита и осложнений ГЭРБ [70, 101, 169, 175]. В то же время есть мнения об отсутствии данной связи [84, 110].

В последние годы в терапии ГЭРБ используются так называемые «нормокинетики» - препараты, которые нормализуют моторную функцию ЖКТ, в том числе и верхних отделов. Одним из представителей данной группы препаратов является тримебутин (тримебутина малеат). Данные литературных источников по поводу применения универсальных регуляторов моторики желудочно-кишечного тракта (тримебутина) не однозначны. Большинство авторов находят эффективным применение тримебутина в комплексной терапии ГЭРБ [68, 134, 136], однако есть и обратные утверждения [186].

Несмотря на данные о замедлении эвакуации желудочного содержимого при воздействии никотина, до сих пор нет научно обоснованных подходов применения универсальных регуляторов моторики желудочно-кишечного тракта (тримебутина малеат) в комплексной терапии ГЭРБ у курящих пациентов.

Таким образом, до сих пор малоизученными остается этиопатогенез ГЭРБ у курящих пациентов, а вопросы клинического течения, эндоскопической картины слизистой оболочки пищевода и этиопатогенетически обоснованной терапии по сей день остаются без должного внимания.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить особенности клинического течения, эндоскопической картины, морфологических изменений слизистой оболочки пищевода у курящих пациентов с ГЭРБ, определить влияние универсального регулятора моторики при ГЭРБ у курящего пациента.

## ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Оценить статус курения, степень никотиновой зависимости, особенности курительного поведения и мотивацию к отказу от курения у пациентов с ГЭРБ

2. Выявить особенности клинических проявлений ГЭРБ у курящих пациентов в зависимости от курительного поведения

3. Изучить связь курительного поведения с проявлениями и осложнениями рефлюкс эзофагита у пациентов, страдающих ГЭРБ.

4. Оценить выраженность изменений кислотности и риск осложнений ГЭРБ с помощью тестовой панели «Гастропанель» и частоту встречаемости *H.pylori*.

5. Определить эффективность применения Тримебутина в комплексной терапии ГЭРБ у курящих пациентов и разработать критерии включения Тримебутина в комплексную терапию курящих пациентов с ГЭРБ.

## НАУЧНАЯ НОВИЗНА РАБОТЫ

1. впервые уточнены механизмы влияния курения на клиническое течение ГЭРБ и показано, что выраженность пищеводных и внепищеводных проявлений ГЭРБ у курящих пациентов в большей мере зависело от интенсивности, чем от стажа курения.

2. впервые определены эндоскопические особенности изменений слизистой оболочки пищевода у курящих пациентов, страдающих ГЭРБ и выявлено, что табакокурение способствовало возникновению тяжелых форм эрозивного эзофагита и повышало риск возникновения осложнений ГЭРБ.

3. впервые изучена диагностика осложненного течения ГЭРБ на основании тестовой панели «Гастропанель» и показано, что у курящих пациентов риск развития эрозивного эзофагита и осложнений ГЭРБ выше, чем у не курящих.

4. на основании динамического наблюдения за пациентами, с учетом клинико-лабораторного статуса и показателей качества жизни впервые доказана целесообразность и эффективность включения Тримебутина в комплексную терапию ГЭРБ у курящих пациентов.

### ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РАБОТЫ

1. Учитывая тяжелое течение и повышенный риск возникновения таких осложнений ГЭРБ, как пищевод Барретта и аденокарцинома пищевода, курящих пациентов, необходимо вовлекать в программы, рекомендованные для борьбы с табакокурением, направленные на уменьшение интенсивности и отказ от курения, что будет оказывать положительное влияние как на клиническо-эндоскопические проявления ГЭРБ, так и уменьшать риск развития его осложнений.

2. Для раннего выявления риска развития тяжелых форм эрозивного эзофагита, и возможных осложнений ГЭРБ у курящих пациентов, и определения необходимости выполнения эндоскопического метода исследования, рекомендовано применение тестовой панели «Гастопанель».

3. Учитывая выраженные функциональные нарушения верхних отделов ЖКТ у курящих пациентов, целесообразно использование «нормокинетика» тримебутина в комплексной терапии ГЭРБ в дозе 200 мг 3 раза в день в течение 1 месяца, с дальнейшим применением в дозе 100 мг 3 раза в день в течение 6 месяцев.

### ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

1. Табакокурение способствует усугублению клинических проявлений ГЭРБ, развитию тяжелых форм эрозивного эзофагита и повышает риск возникновения осложнений ГЭРБ. Выраженность клинических проявлений ГЭРБ и развитие тяжелых форм эрозивного

эзофагита в большей мере были связано с интенсивностью курения, тогда как осложнения ГЭРБ – со стажем курения.

2. Применение тримебутина в комплексной терапии ГЭРБ способствовало значимому уменьшению его клинических, эндоскопических проявлений, улучшению качества жизни, в особенности у курящих пациентов. Существенное улучшение клинической картины наблюдалось уже через 1 месяц комплексной терапии ГЭРБ, включающей тримебутин, а продолжающаяся положительная динамика, наблюдающаяся после шести месяцев, свидетельствовала об ее большей эффективности при длительном применении.

## АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ

Теоретические положения и практические рекомендации диссертационного исследования используются учебном процессе на кафедре общей врачебной практики (семейной медицины) ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова Минздрава России при преподавании раздела «Гастроэнтерология» врачам первичного звена. Результаты исследования внедрены в работу поликлиники с КДЦ ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, а также в работу врачей гастроэнтерологов Санкт-Петербурга.

Материалы работы доложены на учебно-практической конференции для ВОП Избранные вопросы общей врачебной практики (Санкт-Петербург, Россия, 2015), на Булатовских чтениях (Санкт-Петербург, Россия, 2015), Европейском Конгрессе по Болезням Органов Дыхания (ERS 2015, Амстердам, Нидерланды).

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, из которых 3 статьи в журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных результатов диссертации.

## ОБЪЕМ И СТРУКТУРА ДИССЕРТАЦИИ

Диссертация представлена на 145 страницах текста, набранного на компьютере, и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, двух глав, обобщающих результаты собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций, приложений и списка литературы, который включает 67 русскоязычных и 123 иностранных источника. Диссертация иллюстрирована 28 таблицами и 18 рисунками.

## 2. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРНЫХ ИСТОЧНИКОВ

### 2.1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ГЭРБ (ОПРЕДЕЛЕНИЕ, КЛАССИФИКАЦИЯ)

ГЭРБ, частота которого за последние десятилетия увеличилась, занимает одно из ведущих мест среди заболеваний ЖКТ. ГЭРБ – это симптомокомплекс и/или морфологические изменения СО пищевода, возникающие вследствие заброса желудочного содержимого в пищевод [29, 94]. Говорят о ГЭРБ тогда, когда есть риск возникновения осложнений рефлюкса и/или нарушено КЖ пациентов за счет характерных для рефлюкса симптомов [26, 94].

Всемирная организация здравоохранения определяет ГЭРБ как хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное нарушением моторно-эвакуаторной функции гастроэзофагеальной зоны и характеризующееся спонтанным или регулярно повторяющимся забрасыванием в пищевод желудочного или дуоденального содержимого, что приводит к повреждению дистального отдела пищевода [4, 14, 22, 34, 61].

До 40% взрослого населения Земли страдают ГЭРБ, причем в последние годы неуклонно возрастает заболеваемость ГЭРБ не имея тенденции к снижению, что дает основание относить её к болезням XXI века [31, 37, 83, 119, 143]. В Российской Федерации ГЭРБ встречается чаще – примерно у 40-60% взрослого населения, а у 45-80% из них выявляется эзофагит. У 65-90% пациентов, воспаление пищевода умеренное и незначительно выраженное, у 10-35% – тяжелое. Распространенность пищевода Баррета (толстокишечной метаплазии СО дистального отдела пищевода), как осложнение эзофагита составляет до 8% [21, 22, 25, 61, 62]. Также повысилась заболеваемость аденокарциномой пищевода (АКП), вследствие прогрессирования толстокишечной метаплазии и

диспластических изменений эпителия СО дистального отдела пищевода. Переход кишечной метаплазии в АКП и дисплазию высокой степени развиваются у 0,4-0,6% больных в год [95, 125, 173].

Социально-экономическая значимость ГЭРБ связана с ее распространенностью [108]. Ограничения в характере питания отмечают около 40%, а объем пищи уменьшают до 30% пациентов, страдающих ГЭРБ. До 50% пациентов, страдающих ГЭРБ, жалуются на общую слабость, снижение трудоспособности отмечают более 25% [59, 62, 82, 94, 121, 140, 149]. Учитывая, что одним из этиопатогенетических механизмов возникновения ГЭРБ является гиперсекреция соляной кислоты, следует отметить, что на антисекреторную терапию в мире тратится около 3 миллиардов долларов год [26]. Согласно результатам исследования Dean В.В с соавт. (2003) изжога, в зависимости от выраженности симптома и проявлений в ночное время, являлась причиной сокращения продолжительности рабочего времени и уменьшения производительности труда пациентов, страдающих ГЭРБ [90]. Частая изжога становилась причиной отсутствия больного на работе до 7 часов ежемесячно и снижении производительности труда на 33%. Показано, что связанное с заболеванием отсутствие на работе (визиты к врачу, обследование, временная утрата трудоспособности), а также сокращение рабочего времени и снижение производительности труда приводят к общественным потерям в размере 237 американских долларов ежеквартально в расчете на одного больного ГЭРБ.

Монреальское соглашение (2005 год) определяет ГЭРБ как «состояние, развивающееся, когда рефлюкс содержимого желудка вызывает появление беспокоящих пациента симптомов и/или развитие осложнений». Диагноз ГЭРБ возможен при наличии двух из трех признаков:

- связь с этиологическим фактором (факторами);
- характерная клиническая картина;
- наличие анатомических изменений, обуславливающих симптомы и признаки

Эрозивно-язвенный эзофагит осложняется формированием стриктур пищевода у 7-23% и кровотечениями - у 2% пациентов [25].

Изжогу, как основной симптом ГЭРБ, постоянно испытывают 40-50% населения стран Западной Европы и США, а 17,8 - 25% из них отмечает ее минимум один раз в неделю [21, 103, 104, 140]. По данным источников отечественной литературы приступы изжоги не реже одного раза в неделю отмечают 8-10% жителей Российской Федерации [35, 42].

Массовое исследование, в рамках программы ВОЗ MONIKA, проведенного в 2000 году, выявило, что изжогу испытывали 61,7% мужчин и 63,6% женщин в Новосибирске, 46% жителей Санкт-Петербурга и Красноярска, 37% взрослого населения республики Тыва [35]. А по результатам исследования АРИАДНА, проведенного среди жителей 11-и городов России, на изжогу жаловались 59,8%, из них часто и постоянно 16,5% [27].

ГЭР как физиологическое явление, при котором не поражение окружающих органов, регистрируется также у здоровых людей, чаще днем после или между приемами пищи и значительно реже, ночью (в горизонтальном положении). При физиологическом ГЭР значение  $pH < 4,0$  в пищеводе, определяется не более 5% общего времени пищеводной 24-часовой pH-метрии. ГЭР у здоровых людей возникает как следствие спонтанного расслабления нижнего пищеводного сфинктера (НПС). В норме расслабление НПС продолжаются 5-30 секунд и необходимы для освобождения желудка от проглоченного воздуха.

ГЭРБ получила статус самостоятельной нозологической единицы по результатам конференции в октябре 1999 года в Генвале (Бельгия). С тех пор различают две формы ГЭРБ:

- эндоскопически позитивная форма, характеризующаяся видимыми повреждениями СО пищевода при ЭГДС,
- эндоскопически негативная форма – без структурных изменений СО пищевода, при наличии клинических проявлений ГЭРБ.

Это легло в основу классификации ГЭРБ в МКБ-10 где различают ГЭРБ с эзофагитом (K21.0) и без эзофагита (K21.1) [37, 94].

В настоящее время широко применяется клинико-эндоскопическая классификация ГЭРБ, принятая на IX Европейской гастроэнтерологической неделе в Амстердаме в (2001 году). Согласно данной классификации различают следующие формы или стадии ГЭРБ [33]:

1. Неэрозивная форма (НЭРБ – эндоскопически негативная форма): ГЭРБ без признаков эзофагита; катаральный РЭ.
2. Эрозивно-язвенная форма и ее осложнения (ЭРБ – эндоскопически позитивная форма): язва и стриктура пищевода.
3. Пищевод Баррета.

По данным литературных источников структура ГЭРБ представляется следующим образом: 60-65% больных страдают неэрозивной формой рефлюксной болезни, у 30-37% диагностируется рефлюкс-эзофагит, а пищевод Баррета выявляется у 3-10% больных [18, 23, 25, 30, 61, 82, 169, 184]. Остается открытым вопрос являются ли ЭРБ последующей стадией НЭРБ, или, все-таки, это две отдельные формы заболевания, со своими особенностями патогенеза, течения и прогноза. Есть утверждения, что в патогенезе НЭРБ преобладают психовегетативные и функциональные расстройства, течение данной формы не прогрессирующее, а прогноз, в большинстве случаев, благоприятный [36, 61, 106, 107, 108, 111, 113, 137, 141, 149, 161, 164, 181]. Академик В.Т. Ивашкин утверждает, что НЭРБ может проявляться как фаза ГЭРБ, так и одна из ее форм [21, 22, 25].

Предполагается, что столь разные клинические и эндоскопические проявления ГЭРБ и ее осложнений связаны с генетическими особенностями пациента.

Эндоскопически позитивная форма ГЭРБ характеризуется наличием очагов поражения СО пищевода. В последние годы в эндоскопической практике чаще используется Лос-Анджелесская классификация рефлюкс эзофагита, которая принята по решению Всемирного конгресса

гастроэнтерологов, состоявшаяся 2002 году. В то же время не потеряли свою актуальность классификации Savary-Miller 1977 и Ю. В. Васильева 2005г [6, 94].

Согласно Лос-Анджелесской классификации, эрозивный рефлюкс-эзофагит подразделяется в зависимости от протяженности повреждений и охвата окружности просвета пищевода на четыре формы.

- РЭ стадии А диагностируется при наличии 1 или более эрозий в пищеводе, которые располагаются в пределах двух соседних складок слизистой и не превышают в длину 5 мм.
- Стадия В характеризуется наличием единичных эрозий более 5 мм в длину, но поражение также должно локализоваться в пределах двух соседних складок слизистой пищевода.
- При С стадии одна или более эрозий выходят за пределы двух складок слизистой, при этом поражение слизистой пищевода не должно охватывать более 75% его окружности.
- Стадия D устанавливается в том случае, если повреждение слизистой охватывает более 75% окружности пищевода [167].

Значительную роль в постановке диагноза ГЭРБ имеет клиническая классификация, которая была предложена международной группой экспертов по результатам Монреальского консенсуса в 2006 году, где все синдромы были разделены на пищеводные и внепищеводные [184].

#### Пищеводные синдромы

- Синдромы, проявляющиеся исключительно симптомами (при отсутствии структурных повреждений пищевода)
  - Классический рефлюксный синдром
  - Синдром боли в грудной клетке
- Синдромы с повреждением пищевода (осложнения ГЭРБ)
  - Рефлюкс-эзофагит
  - Стриктуры пищевода

- Пищевод Барретта
- Аденокарцинома пищевода

#### Внепищеводные синдромы

- Синдромы, связь которых с ГЭРБ установлена
  - Кашель рефлюксной природы
  - Ларингит рефлюксной природы
  - Бронхиальная астма рефлюксной природы
  - Эрозии зубной эмали рефлюксной природы
- Синдромы, связь которых с ГЭРБ предполагается
  - Фарингит
  - Синуситы
  - Идиопатический фиброз легких
  - Рецидивирующий средний отит

ГЭРБ – мультифакториальное заболевание, основными этиопатогенетическими факторами которого являются гипомоторная дисфункция верхних отделов ЖКТ, в частности, желудка и пищевода, а также патологическая релаксация НПС. При нарушении НПС и снижении пищеводного клиренса (факторы защиты), возникает патологический заброс содержимого желудка и, в некоторых случаях, ДПК (факторы агрессии) в пищевод [20, 65, 93, 94].

Антирефлюксный барьер осуществляется за счет тонуса НПС, диафрагмально-пищеводной связки, острого угла Гиса, круговыми мышечными волокнами кардиального отдела желудка, нормального расположения НПС в пределах брюшной полости [154, 160]. Тонус НПС регулируется нервными, гуморальными и мышечными механизмами [131, 132, 171]. Сокращение мышц НПС происходит вследствие раздражения холинергических и  $\alpha$ -адренорецепторов, в то время как, стимуляция  $\beta$ -рецепторов релаксирует его. Тонус НПС снижается при глотании, а также после вагусного воздействия через преганглионарные холинэргические

волокна и постганглионарные неадренэргические и нехолинэргические нервные волокна. Снижение тонуса НПС обусловлено воздействием вазоактивного интестинального полипептида и оксида азота, являющимися нейротрансмиттерами нехолинэргических нервных синапсов [25, 77]. Доказано идентичное влияние стероидных гормонов, в частности эстрогенов и прогестерона на тонус НПС [65, 96, 154].

В норме давление НПС составляет от 10 до 30 мм рт. ст., а его колебания имеют циркадный характер. Различают первичную и вторичную недостаточность НПС. Первичная является следствием врожденного дефекта гладкомышечных клеток или нарушении иннервации сфинктера. Вторичная – следствие воздействия факторов, снижающих тонус НПС, некоторых заболеваний и хирургических вмешательств [43, 64, 130, 133, 155, 156, 165].

Различают физиологический и патологический ГЭР. В связи с патологическим ГЭР и продолжительным влиянием его на СО пищевода возникает гипомоторная дискинезия пищевода, что приводит к еще большему удлинению времени экспозиции рефлюктата – возникает порочный круг [40, 80, 100, 122]. Недостаточный объем слюны, снижение тонуса диафрагмальных мышц, гипомоторная дискинезия желудка и ДПК, повышенное внутрибрюшное давление являются дополнительными факторами в патологическом процессе [52, 64, 79, 133, 152].

Факторами риска, провоцирующими возникновение или ухудшение течения ГЭРБ являются избыточная масса тела, беременность, длительные запоры, метеоризм, органические заболевания ЖКТ, такие как язвенная болезнь желудка и ДПК, ГПОД, пилороспазм или пилоростеноз, которые повышают внутрибрюшное давление. А такие факторы, как курение, употребление алкогольных напитков, жиров, некоторых лекарственных препаратов (нитраты, антагонисты кальция, м-холиномиметики) способствуют снижению тонуса НПС, провоцируя патологический ЖПР [43, 64, 131, 155, 165].

Не маловажную роль в этиопатогенезе и течении ГЭРБ имеют ГПОД, которые встречаются, по данным разных литературных источников, до 90% случаев [3, 57, 158, 172]. В связи со смещением НПС в зону отрицательного внутригрудного давления, создаются условия для снижения тонуса НПС и снижения пищевода клиренса, пролонгируя нахождение кислого содержимого в пищеводе [158, 171, 172].

Отмечается, что у пациентов с ожирением и ГПОД наблюдаются более тяжелые стадии РЭ, чем у пациентов без ГПОД [105].

ГЭРБ входит в группу кислотозависимых заболеваний, так как принято считать основным агрессивным фактором рефлюктата является соляная кислота желудочного сока [32, 42, 49, 62, 71, 72, 102, 123]. Ионы водорода обладают способностью проникать в цитоплазму эпителиальных клеток пищевода, что приводит к их цитолизу. Апикальная мембрана пищевода эпителия обладает кислоторезистентностью [129, 182]. Пепсин, в составе кислого рефлюктата, попадая в просвет пищевода, повреждает интрацеллюлярные соединительные структуры пищевода эпителия, что приводит к проникновению ионов водорода в клетку и понижению внутриклеточной рН, и как следствие к цитолизу [159].

Снижение внутрипищеводного рН стимулирует перистальтику пищевода, которая является защитным механизмом. Различают первичную и вторичную пищеводную перистальтику. Первичная перистальтика возникает вслед за глотанием или рефлюксом, а вторичная – при раздражении механорецепторов, в том числе при повышении внутрипищеводного давления. Пассивный пищеводный клиренс представляет собой механизм, способствующий эвакуации рефлюктата под воздействием силы притяжения, возникающий в вертикальном положении тела [76, 79, 131]. Наблюдающаяся при ГЭРБ гипомоторная дисфункция пищевода и нарушение антирефлюксного барьера приводят к замедлению пищевода клиренса.

Следует отметить, что у значительной части пациентов, страдающих ГЭРБ определяется нормальная кислотообразующая функция желудка.

Современные методики обследования позволили определить, что развитие РЭ и осложнений ГЭРБ связаны не только кислотным ГЭР. Большое значение имеет повреждение СО пищевода дуоденальным содержимым: панкреатическими ферментами и желчными кислотами [180]. Это указывает на определенную роль дисфункции ЖКТ в этиопатогенезе ГЭРБ.

Возможно, что разнообразие клинических и эндоскопических проявлений ГЭРБ является, в том числе, следствием влияния факторов риска. Несмотря на большой интерес к роли табакокурения в механизме развития ГЭРБ, малоизучено влияние никотина на особенности клинико-эндоскопического течения заболевания.

Несмотря на значительный интерес, проявляемый во всем мире к проблеме ГЭРБ и достигнутые в последнее время значительные успехи в вопросах диагностики и лечения этого заболевания, все же остается большой круг вопросов, требующих дальнейшего изучения. На фоне роста заболеваемости ГЭРБ, все больше ученых занимаются проблемой ее диагностики и лечения. Однако остаются вопросы, требующие дальнейшего изучения, в том числе значение факторов риска в этиопатогенезе ГЭРБ. На сегодняшний день влияние табакокурения на возникновение и течение ГЭРБ является малоизученной проблемой, а применение комплексной терапии ГЭРБ у курящих пациентов, с учетом влияния никотина на функцию ЖКТ вовсе не освещено.

## **1.2 ТАБАКОКУРЕНИЕ, КАК ФАКТОР РИСКА ГЭРБ**

Табакокурение является одним из наиболее грозных факторов риска заболеваний, приводящих к инвалидизации и преждевременной смертности во всем мире. У курящих пациентов с ишемической болезнью сердца в Российской Федерации риск преждевременной смерти у мужчин в возрасте 40-59 лет и женщин в возрасте 30-69 лет выше в три раза чем у не курящих пациентов. В России проблеме курения уделяется особое внимание в связи с

широкой его распространенностью, так по данным опроса курят 39,4% взрослого населения России: 60,7% среди мужчин и 21,7% среди женщин [12, 66].

Российская Федерация с 2008 г присоединившись к Рамочной конвенции ВОЗ по борьбе с потреблением табака, приступила к реализации основных ее положений и проведению государственной политики против потребления табака, утвержденной в 2010 году. Были применены социально-экономические меры по сокращению спроса на табак, защиты населения от пассивного курения, регулировался состав табачных изделий, обращалось внимание на их упаковку и маркировку, запрещена реклама.

Сегодня задачей медицинских работников является не только просветительская работа с населением о вреде табака и помощь в предупреждении и прекращении курения, а также изучение влияния табакокурения на этиопатогенез многих заболеваний. Никотиновая зависимость официально признана нозологической формой в МКБ-10, как психическое и поведенческое расстройство, вызванные употреблением табака.

Для сердечно-сосудистых заболеваний, хронической обструктивной болезни легких, некоторых онкопатологий и других хронических неинфекционных заболеваний табакокурение является единственным модифицируемым фактором риска. Отказ от табакокурения способствует снижению риска летального исхода от сердечно - сосудистых заболеваний на 50% [124].

Курительное поведение обуславливается:

- интенсивностью курения
- анамнезом курения: начало, стаж, и предыдущий опыт отказа от курения
- степенью никотиновой зависимости (Тест Фагестрема)
- степенью готовности к отказу от курения

Шведский врач Карл Фагестрем для определения никотиновой зависимости предложил специальный психологический тест. Степень никотиновой зависимости позволяет установить потенциальную вероятность отказа от курения при использовании специальных методов, а также определяет степень интенсивности этих методов. Высокая степень никотиновой зависимости предполагает более выраженную абстиненцию и большие усилия для преодоления этой вредной привычки [15].

В качестве механизмов влияния табачного дыма на развитие ГЭРБ рассматриваются транзиторная релаксация нижнего пищеводного сфинктера (НПС), возникающего при растяжении желудка, что провоцирует гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР), уменьшение слюноотделения в качестве раствора, нейтрализующего кислотный рефлюктат, увеличение контакта желудочного содержимого с пищеводом [8, 69]. Табакокурение способствует снижению тонуса НПС, за счет воздействия никотина на его 14-холинэргические рецепторы. [92]. Табакокурение помимо острого влияния имеет и хроническое релаксирующее действие на НПС. Транзиторная релаксация НПС, которая является проявлением ваговагусного рефлекса, у курящих табак пациентов наблюдается в 1,8 раз чаще, чем у не курящих [8, 9].

По данным суточной рН-метрии табакокурение пролонгирует воздействие рефлюктата на СО пищевода и, уменьшает давление НСП, создавая предпосылки не только к возникновению, но и повышению числа ЖПР. Табакокурение, увеличивая время нахождения желудочного содержимого в пищеводе, и способствуя гипосаливации, вдвойне усугубляет течение ГЭРБ. Доказано, что влияние табакокурения на организм человека обусловлено воздействием никотина – подкожно введенный никотин оказывает уменьшает давление НПС и способствует уменьшению слюноотделения [8, 9].

Увеличение времени контакта желудочного содержимого с СО пищевода определяется почти у 50% пациентов, страдающих ГЭРБ в стадии

РЭ. Известно, что табакокурение не только усугубляет течение заболевания, но и может спровоцировать его возникновение [8, 48, 69, 83, 112, 146, 147, 162]. Более того, согласно данным, полученным Иранскими учеными, у детей при воздействии окружающего табачного дыма повышается риск развития эзофагита [158].

Согласно одной из гипотез табакокурение снижает давление НПС на 37% у здоровых лиц и на 41% – у пациентов, страдающих ГЭРБ. При отсутствии актов глотания у пациентов, страдающих ГЭРБ возникает расслабление НПС в течение 5 секунд до 2 мм желудочного давления.

Замедление эвакуации желудочного содержимого выявляется почти у 50% пациентов, страдающих ГЭРБ. Замедление эвакуации желудочного содержимого способствует как возникновению, так и усугублению течения ГЭРБ вследствие увеличения градиента желудочно-пищеводного давления, что приводит к забросу желудочного содержимого в пищевод и учащению транзиторных расслаблений НПС из-за растяжения стенок желудка. Данные литературных источников о влиянии курения табака на скорость эвакуации желудочного содержимого противоречивы. В. Hanson с соавторами (1987) утверждают, что табакокурение ускоряет эвакуацию желудочного содержимого, согласно другим данным – табакокурение замедляет эвакуацию желудочного содержимого за счет задержки твердой пищи, что связано с увеличением концентрации никотина крови [116], также встречаются данные об отсутствии влияния курения на эвакуаторную функцию желудка [153].

Данные литературных источников о роли табакокурения в развитии эрозивного эзофагита и пищевода Барретта неоднозначны. Большинство авторов считает табакокурение одним из главных факторов риска в возникновении и развитии эрозивного эзофагита и осложнений ГЭРБ [70, 101, 169, 175]. В то же время есть мнения об отсутствии данной связи [84, 110].

### 1.3. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ГЭРБ

Клиническая картина ГЭРБ разнообразна. Монреальская классификация подразделяет клинические проявления ГЭРБ на пищеводные и внепищеводные синдромы. Пищеводные синдромы в свою очередь подразделяются на синдромы, проявляющиеся исключительно симптомами (классический рефлюксный синдром и синдром боли в грудной клетке) и синдромы с повреждением пищевода (РЭ, стриктура пищевода, пищевод Барретта, аденокарцинома) [184]. К «пищеводным» симптомам ГЭРБ относятся изжога, отрыжка, срыгивание, дисфагия, одинофагия, ощущение кома за грудиной, боль в эпигастральной области после еды, усиливающаяся при наклонах тела, икота [13, 16, 21, 41]. Основным и самым частым симптомом ГЭРБ является изжога, которую отмечают около 75% пациентов, описывая ее, как чувство жжения в пищеводе возникающее снизу вверх и, в основном, после приема пищи. Нередко можно услышать жалобы на кислый привкус во рту после возникновения изжоги. Этот симптом может быть спровоцирован приемом газированных напитков, трудно перевариваемых продуктов, свежей необработанной клетчаткой, алкогольных напитков, а также курением табака [37, 38]. Чем чаще и длительнее изжога беспокоит пациента, тем сильнее снижается качество его жизни, более того, возникает повышенная тревожность, связанная с канцерофобией или с заболеваниями сердечно сосудистой системы, что в свою очередь снижает качество жизни не зависимо от выраженности и частоты симптомов заболевания [39]. По решению Генвальской конференции диагноз ГЭРБ наиболее вероятен, если изжога возникает 2 и более раз в неделю [94]. Согласно определению Монреальской конференции о ГЭРБ можно говорить при наличии изжоги 1 и более раз в неделю [184].

Отрыжка один из частых симптомов ГЭРБ, которую отмечают от 37 до 60% пациентов. Она возникает в связи с релаксацией кардиального сфинктера и повышения внутрижелудочного давления. Монреальский

консенсус определяет отрыжку, как попадание желудочного содержимого (воздуха, пищевых масс) в полость рта или нижнюю часть глотки вследствие ГЭР [1, 9, 184].

Дисфагия – ощущение затруднения прохождения пищи по пищеводу. Наблюдается при тяжелых эзофагитах, пептической язве пищевода, стриктурах. На ранних стадиях дисфагии пациенты жалуются на чувство «кома» за грудиной, возникновение ощущения прохождения горячей пищи или «царапанье» при прохождении пищевого комка по пищеводу. Дисфагия часто сопровождается одинофагией – болезненными ощущениями при глотании и прохождении пищи через пищевод. расстройство глотания, обусловленное задержкой пищи в пищеводе [11].

Боль в эпигастральной области, часто описываемая пациентами как боль «под ложечкой», порой единственная жалоба, которую предъявляют пациенты, связана с воспалительными явлениями (гиперемия, отек) в дистальном отделе пищевода. Ее отмечают около 37% пациентов, страдающих ГЭРБ [1, 9].

Внепищеводные проявления ГЭРБ подразделяются на синдромы, связь которых с ГЭРБ установлена – рефлюкс синдром с кашлем, ларингитом, бронхиальной астмой, эрозией зубной эмали, и синдромы, связь которых с ГЭРБ предполагается (фарингит, синусит, идиопатический фиброз легких, рецидивирующий средний отит) [184]. Внепищеводные проявления ГЭРБ, являются следствием ацидификации рефлюктатом близлежащих анатомических структур, а также вегетативных расстройств связанных с раздражением ветвей блуждающего нерва.

Частыми внепищеводными симптомами ГЭРБ являются кашель, боль за грудиной, охриплость голоса, реже отмечаются эрозии ротовой полости, тошнота, рвота, вздутие живота, слюнотечение. Кашель беспокоит около % пациентов, страдающих ГЭРБ. Пациенты отмечают сухой кашель, часто возникающий в положении лежа, и в ночное время. Боли за грудиной отмечают от 15 до 60% больных с внепищеводными проявлениями ГЭРБ [1,

9]. Таким пациентам необходимо проводить дифференциальную диагностику с заболеваниями сердечно сосудистой системы, в частности с ишемической болезнью сердца. Однако согласно итоговым документам Всемирного конгресса по гастроэнтерологии в Монреале, болевой синдром в грудной клетке наблюдающийся у больных, страдающих ГЭРБ рекомендуется относить к типичной эзофагеальной симптоматике [184].

Учитывая разнообразие клинических проявлений ГЭРБ, необходимо уделять пристальное внимание не только к пищеводным, но и внепищеводным проявлениям заболевания, так как поздняя диагностика и неадекватная терапия усугубляют как прогноз заболевания, так и качество жизни пациентов.

#### 1.4. ДИАГНОСТИКА ГЭРБ

Диагностика ГЭРБ основана на клинической картине и анамнестических данных пациента, причем как анамнеза жизни, так и заболевания. Необходимо уточнить условия возникновения симптомов, их частоту и выраженность [16, 22, 36]. Неоценимую помощь в клинической диагностике ГЭРБ сегодня оказывает опросник GERDQ, высокая чувствительность и специфичность которого позволяет установить диагноз как при пищеводных, так и при внепищеводных проявлениях ГЭРБ [28, 126].

В клинической практике для диагностики ГЭРБ, наиболее часто, применяются следующие инструментальные методы обследования: эндоскопическое исследование, рентгенологическое исследование пищевода и желудка, внутрипищеводная рН метрия (кратковременная и 24-часовая), рН-импедансометрия, манометрия пищевода, импедансометрия, магнитно-резонансная томография, компьютерная томография, ультразвуковое контрастное обследование пищевода, эндосонография, и пробная терапия и тесты с применением ингибиторов протонной помпы. Осложнения ГЭРБ уточняются при патоморфологическом исследовании.

*Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС)* – является одним из базисных исследований в диагностике ГЭРБ. Данное исследование дает возможность определить форму ГЭРБ, степень эрозивного эзофагита, выявить возможные осложнения и выполнить биопсию. Также при ЭГДС возможно выявление у пациентов анатомических и функциональных изменений, провоцирующих ГЭР (недостаточность НПС, хиатальная грыжа) [63].

Говоря о ГЭРБ, надо помнить об эндоскопически негативной форме заболевания, которая встречается чаще чем эрозивная форма, при этом тяжесть и частота возникающих симптомов часто не связаны с тяжестью поражения СО пищевода, в связи с этим эндоскопическое исследование не всегда оказывается эффективным. При ЭГДС можно увидеть признаки РЭ, однако часто не удается выявить этиологический фактор и определить частоту и длительность ГЭР [63, 139]. Учитывая вышеизложенное эндоскопический метод должен использоваться в комплексе с другими методами диагностики ГЭРБ.

*Рентгеноконтрастное полипозиционное исследование пищевода*, в настоящее время имеет ограниченное применение, в связи с высокой лучевой нагрузкой и наличием современных методов диагностики. Применяется, в основном, для диагностики ГПОД, недостаточности НПС, определения ГЭР и ДГР, а также для выявления органических изменений пищевода, таких как язвы пищевода, стриктура и опухоль [41, 55].

*Внутрипищеводная рН метрия* является одним из первых инструментальных методов, разработанных для диагностики ГЭРБ [176].

Метод основан на мониторинге кислого ГЭР по концентрации ионов водорода и позволяет оценить, как качественные характеристики рефлюкса, так и его частоту и продолжительность. Чувствительность метода достаточно высока и достигает более 85%. 24-часовая рН-метрия пищевода позволяет выявить ГЭР в случаях эндоскопически негативной формы ГЭРБ, у больных с внепищеводными проявлениями, а также до и после операционного

вмешательства по поводу РЭ и для оценки эффективности терапии пациентов, страдающих ГЭРБ.

В норме в нижней части пищевода  $\text{pH}=6,0$ . Различают физиологический и патологический ГЭР. Физиологическим считается до 50 кратковременных рефлюксов, длительностью не более 5 минут, патологическим – при более 50 эпизодах ГЭР с уровнем  $\text{pH}$  ниже 4, регистрации более 3 длительных рефлюксов, и если доля времени нахождения кислого рефлюксата ( $\text{pH}\leq 4$ ) составляет более 4,5%. Граница  $\text{pH}=4,0$  выбрана, так как у большинства больных симптомы РЭ возникают при данном значении  $\text{pH}$ , и также потому, что при  $\text{pH}\leq 4,0$  активируется, как повреждающий фактор, пепсин. В 1974 году L. F. Johnson и T. R. DeMeester предложили наиболее часто используемую систему оценки 24-часовой внутрипищеводной  $\text{pH}$ -метрии, включающую показатели, позволяющий дать комплексную оценку ГЭР:

- процент времени, в течение которого  $\text{pH} \leq 4$ ,
- процент времени, в течение которого  $\text{pH} < 4$  при вертикальном положении тела пациента,
- процент времени, в течение которого  $\text{pH} < 4$  при горизонтальном положении тела пациента,
- общее число рефлюксов с  $\text{pH} < 4$  за сутки,
- число рефлюксов с  $\text{pH} < 4$  продолжительностью более 5 мин за сутки, длительность наиболее продолжительного рефлюкса с  $\text{pH} < 4$  [127].

Последние два параметра характеризуют пищеводный клиренс и свидетельствуют о тяжести нарушений.

Иногда в нижней части пищевода определяется  $\text{pH}$  выше 7,0. В таких случаях можно говорить о дуоденогастроэзофагеальном рефлюксе, имеющим щелочной характер. У пациентов, страдающих ГЭРБ только щелочной рефлюкс встречается редко – у 6%, смешанный – встречается чаще

– у 25%, а чаще всего встречается кислый рефлюкс – у более чем 51% пациентов. Внутрпищеводная 24-часовая рН-метрия в настоящее время рассматривается как «золотой стандарт» в диагностике ГЭР.

*Внутрпищеводная манометрия* – показана для выявления моторной дисфункции пищевода и пищеводных сфинктеров. Кроме того, данный метод исследования применяется при дифференциальной диагностике заболеваний с симптомами дисфагии и загрудинных болей, при исключении их наиболее вероятных причин, так как известно, что причинами боли за грудиной неясного генеза у 25-30% больных, являются функциональные расстройства пищевода [138].

Только результаты внутрпищеводной манометрии не могут использоваться для постановки диагноза ГЭРБ, однако дают возможность выявить причину развития ГЭР. Метод рекомендовано использовать перед антирефлюксными операциями, так как отсутствие перистальтики пищевода является противопоказанием к их выполнению. Ценность метода возрастает при использовании с другими методами исследования пациентов, страдающих ГЭРБ.

*Внутрпищеводная импедансометрия* – современный метод диагностики ГЭРБ, позволяющий регистрировать кислые, слабокислые, а также нейтральные (газовые) и щелочные (ДГЭР) рефлюксы. Метод основан на динамическом измерении комплексного электрического сопротивления (импеданса) внутренней среды органа при колебаниях размеров внутриполостного пространства. не только кислые, но и слабокислые ГЭР [138].

*Использование тестовой диагностической панели «ГастроПанель»*

Диагностическая тестовая панель «ГастроПанель» («GastroPanel», Biohit Plc, Хельсинки, Финляндия), предназначена для безопасного, этичного и экономичного исследования секреторной функции желудка. Панель включает тесты, основанные на технологии иммуноферментного анализа ELISA, для определения биомаркеров: пепсиноген I и II (PGI, PGII), гастрин-

17 (G-17) и антитела IgA и IgG к *H. Pylori*. Интерпретацию полученных результатов выполняет программное обеспечение «ГастроСофт» («GastroSoft», Biohit Plc, Хельсинки, Финляндия). Методика предполагает безопасную, экономичную и малоинвазивную диагностику, которая может применяться в комплексной диагностике ГЭРБ и предназначена для раннего выявления риска развития осложнений ГЭРБ (эрозивный РЭ, пищевод Барретта, аденокарцинома пищевода), а также для оценки эффективности антисекреторной терапии.

Тесты для определения биомаркеров (PG I, PG II, G-17, и антитела IgA и IgG к *H. pylori*) производятся из крови (плазмы), хорошо сочетаются, формируя диагностическую панель.

Исследование дает возможность выделить пациентов, которым необходимо эндоскопическое исследование, выявить заболевание на ранних стадиях развития, прогнозировать ее осложнения, а также оценить эффективность применения ИПП, необходимость коррекции их дозировок и возможно замены препарата.

Так, заподозрить антральный атрофический гастрит, который часто сопровождается высокой кислотностью и осложнением в виде развития язвенной болезни, можно при исследовании как базального, так и стимулированного уровня гастрин-17. Повышенный уровень антител к *H. pylori* указывает на возможность развития атрофического гастрита и и мальтлимфомы. Пациенты с низким уровнем базального гастрин-17, повышающегося после белковой стимуляции находятся в группе риска развития ГЭРБ и ее осложнений (эрозивный эзофагит, пищевод Барретта). Риск развития осложнений ГЭРБ существенно повышается, при значениях базального гастрин-17  $\leq 1.0$  pmol/l, при нормальном или повышенном значении сывороточного пепсиногена I [174].

С помощью тестовой панели «ГастроПанель» можно выявить пациентов, как с асимптомным течением, так и с клиническими масками ГЭРБ, определить высокий риск осложнений и выделить пациентов, которым

необходимо выполнить эндоскопическое исследование. У пациентов, страдающих ГЭРБ, неэрозивный вариант, при наличии изжоги, можно предположить, если значения биомаркеров находятся в референтных пределах, а эрозивный вариант возможен при значении гастрин-17 менее 1 pmol/l, когда значения остальных биомаркеров находятся в референтных пределах. При этом, уровень пепсиногена I может быть высоким (около 165 µg/l) или нет. Учитывая разный подход к лечению, научные эксперты компаний «Janssen Cilag», «Johnson & Johnson» стали активно предлагать «ГастроПанель» для дифференциальной диагностики НЭРБ и ЭРБ перед назначением ИПП.

Скрининг населения с помощью тестовой панели «ГастроПанель» среди населения в возрасте 45-55 лет позволяет выявить пациентов, которым необходимо выполнить ЭГДС, что существенно повышает раннюю диагностику и лечение тяжелых заболеваний. [98, 115].

Согласно рекомендациям 4 Маастрихтского консенсуса инфекция *H. pylori* не влияет на тяжесть, частоту симптомов и эффективность терапии при гастроэзофагельной рефлюксной болезни. Эрадикация *H. pylori* не приводит к обострению гастроэзофагельной рефлюксной болезни и не влияет на эффективность лечения.

## **1.5. ПРЕДСТАВЛЕНИЕ ОБ ИЗМЕНЕНИИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ ГЭРБ**

В связи с высокой частотой дисабилитации и потере трудоспособности на длительные сроки, пациентов, страдающих ГЭРБ, возникает необходимость изучения изменения качества жизни (КЖ) в течение беременности.

В медицине начало научному исследованию КЖ положил доктор D.A. Karnofsky. В 1947 году он впервые предложил нефизиологическое

исследование параметров онкологической патологии (цит. по Тиганову А.С., 1994) [58].

В клинической практике оценку КЖ и разработку опросников для ее определения стали использовать с 70-х годов двадцатого века.

А.Л. Пушкарев (2000) считает КЖ показателем удовлетворенности человека своим физическим, психическим и социальным благополучием; его способностью функционировать в обществе соответственно своему положению и получать удовлетворение от жизни во всех ее аспектах. Оценка изменений показателей КЖ дает возможность понять, насколько физический или психический недуг мешает человеку жить так, как он желает [53].

М.Г. Шарафутдинов с соавторами (2000) полагают, что для получения более достоверного результата, необходимо оценивать КЖ как субъективно, так и объективно. Субъективную оценку дает исследуемый (пациент), а объективную – исследующий (врач). Врачом оцениваются такие показатели КЖ как трудоспособность, физическая активность, уровень благосостояния, а пациентом – удовлетворенность жизнью [67].

А.А. Новик с соавторами (1999) считают КЖ интегральным результатом физического, эмоционального и социального состояния пациента, основанным на его субъективной оценке [50].

Известно множество разных методик (анкет-опросников утвержденных Ученым Советом МАРИ и получивших статус международных документов) для оценки КЖ [51, 58, 120, 182, 187, 189], что существенно осложняет сравнительную оценку результатов и определение степени их достоверности даже в исследованиях, касающихся одной и той же проблеме [56, 186].

На сегодняшний день наиболее популярны следующие опросники КЖ: Quality of Life Index (SF-36 и SF-12), Nottingham Health Profile, Mc. Master Health Index Questionnaire, Psychological General Well-Being Index, Reintegration to normal living index (RNL), Quality of Well-Being Scale и другие [99, 114, 142, 150, 151].

Однако, необходимо отметить, что между некоторыми инструментами оценки КЖ наблюдается достаточно высокая корреляционная связь. S. Ponzer с соавторами (1999) выявили высокую корреляционную связь при сравнении международного валидизированного опросника SF-36 и шкалой ОМА (Olerud Molander Ankle) [166].

Известно, что интенсивность и выраженность изжоги у пациентов, страдающих ГЭРБ непосредственно влияет на их КЖ. Dimenas E. (1993) выявил, что КЖ пациентов с РЭ достоверно ниже, чем у пациентов с дуоденальной язвой, стенокардией, сердечной недостаточностью или артериальной гипертензией [97]. В рамках исследования влияния изжоги на трудоспособность 136 рабочих было выявлено, что пациенты, страдающие изжогой отсутствовали на работе в среднем 2,5 часа в неделю, а их производительность труда на рабочем месте была снижена, в среднем, на 23%, а эффективность при выполнении ежедневных функций – на 30% [188].

При сравнительном анализе качества жизни больных, страдающих ГЭРБ, и здоровых людей выяснилось, что при ГЭРБ качество жизни значительно снижается [168]. При сравнении качества жизни пациентов с ГЭРБ и пациентов, страдающих другими хроническими заболеваниями (бронхиальная астма и сахарный диабет) оказалось, что при ГЭРБ качество жизни ниже, чем при сахарном диабете и бронхиальной астме [190]. В литературных источниках встречаются сведения об изменении качества жизни пациентов с ГЭРБ и сопутствующими патологиями, в зависимости от приема тех или иных препаратов [45]. Однако не встречаются сведения об изменении качества жизни пациентов, страдающих ГЭРБ в зависимости от курительного статуса и его динамики на фоне проводимой терапии. Изучение изменения качества жизни курящих пациентов, страдающих ГЭРБ на фоне проведенного лечения также поможет в выборе оптимальной терапии них.

## 1.6. СОВРЕМЕННАЯ ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ ГЭРБ

Цель лечения ГЭРБ заключается в купировании симптомов, уменьшение выраженности ГЭР, эпителизации повреждений СО пищевода, профилактики и устранении осложнений, повышении качества жизни пациентов [41].

Лечение больных, страдающих ГЭРБ комплексное: применяются медикаментозные и немедикаментозные методы, а также хирургическое лечение. Немедикаментозные методы лечения подразумевают:

- частое дробное питание, с тщательным разжевыванием пищи, с последним приемом пищи за 3 часа до сна, отказ от слишком горячих или холодных блюд, избегать термически или механически не обработанной пищи, ограничить употребление жирной, жареной и острой пищи, алкоголя, газированных напитков, шоколада, цитрусовых, томатов;
- сон с приподнятым не менее чем на 15 см «головным концом» кровати, исключение горизонтального положения тела после еды в течение 1-1,5 часов;
- исключение или уменьшение дозировок лекарств, провоцирующих ГЭР (антихолинергические, спазмолитики, ингибиторы кальциевых каналов, бета-блокеры, нитраты);
- ограничение физических нагрузок на мышцы брюшного пресса;
- отказ от корсетов, бандажей и тесной одежды;
- отказ от курения.

Хирургическое вмешательство предполагается при повторных кровотечениях, пептических стриктурах пищевода, пищеводе Барретта, особенно с явлениями дисплазии высокой степени, большой ГПОД, неэффективности медикаментозной терапии.

Тактика медикаментозной терапии ГЭРБ зависит от тяжести течения, наличия и характера осложнений и включает антисекреторные препараты, антациды, альгинаты, прокинетики и некоторые другие лекарственные средства. Основными медикаментами при лечении ГЭРБ являются антисекреторные средства и препараты, действующие на моторную функцию пищевода и тонус НПС, так как патогенез заболевания в основном обусловлен повреждающим влиянием кислого рефлюктата на СО пищевода при дисфункции НПС. К антисекреторным средствам относят ингибиторы протонной помпы и антагонисты H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов. Лекарственными средствами, влияющие на моторную функцию пищевода и тонус НПС являются прокинетики и нормокинетики.

Антацидные препараты, которые нейтрализуют соляную кислоту химическим путем, используются, в основном, для уменьшения ее кислотнотеолитической активности. Известно, что антациды подавляют активность пепсина, связывают желчные кислоты, способствуют выработке бикарбонатов. Препараты данной группы действуют непродолжительно, что приводит к увеличению частоты приема. Это ограничивает их применение в виде монотерапии ГЭРБ. Антацидные препараты подразделяются на всасывающиеся (проникают через стенки органов ЖКТ в кровяное русло) и не всасывающиеся (не проникают через стенки органов ЖКТ). Всасывающиеся антацидные препараты способствуют быстрому снижению уровня кислотности, однако обладают значительным количеством побочных эффектов, таких как провокация ГЭР из-за избыточного образования углекислого газа, кислотным рикошетом (усилением продукции соляной кислоты после окончания действия и т.д.). При применении не всасывающихся антацидных препаратов лечебный эффект наступает медленнее, но период действия длительнее. В этиопатогенетической терапии ГЭРБ антациды не используются, их основное применение ограничивается симптоматической терапией для быстрого устранения изжоги.

*Антисекреторные средства* являются препаратами выбора при лечении ГЭРБ, так как клиническая картина и тяжесть проявлений заболевания зависит от ацидификации пищевода. Согласно правилу Белла, в 80-90% случаев эрозии пищевода заживают при рН выше 4,0 в течении 16-22 часов в сутки [74].

Среди антисекреторных средств различают антагонисты H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов и ингибиторы протонной помпы. Антагонисты H<sub>2</sub> рецепторов подавляют базальную, ночную и стимулированную секрецию, тогда как ИПП блокируют протонную помпу, находящуюся на апикальной мембране париетальных клеток угнетая последний этап синтеза соляной кислоты, что определяет их большую эффективность.

Первым антагонистом H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов является циметидин, применение которого в настоящее время прекращено в связи с многочисленными побочными эффектами. В гастроэнтерологической практике применяются ранитидин и фамотидин, у которых побочные эффекты не так выражены. При лечении ГЭРБ дозировку препаратов приходится повышать вдвое, по сравнению с лечением язвенной болезни желудка. Использование препаратов данной группы при лечении ГЭРБ оказалось не столь эффективным даже при увеличении продолжительности лечения до 12 недель. Применение блокаторов H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов уменьшает кислотность на 60-70% на 8–10 часов, что становится причиной их назначения на ночь для предотвращения «ночного прорыва» соляной кислоты [7, 74]. Назначение препаратов данной группы способствует к возникновению толерантности – постоянная блокада H<sub>2</sub> рецепторов приводит к повышению выработки гастрин G-клетками, последующей стимуляцией париетальных клеток с увеличением выработки соляной кислоты. Одним из основных побочных эффектов является «синдром отмены». Это объясняется тем, что при резкой отмене препаратов данной группы освобождаются рецепторы гистамина и гастрин, что приводит к их стимуляции свободно циркулирующими в крови гастрином и гистамином с

резким повышением уровня соляной кислоты. Иногда уровень соляной кислоты после «синдрома отмены» превышает исходный показатель. Известно, что у современных блокаторов H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов побочные эффекты менее выражены [109, 135].

ИПП — (ингибиторы фермента H<sup>+</sup> – , K<sup>+</sup> – АТФазы) на сегодняшний день считаются наиболее действенными антисекреторными препаратами для лечения ГЭРБ. В конце 1980-х годов был предложен первый препарат данной группы – омепразол, далее были синтезированы лансопразол, пантопразол, рабепразол, эзомепразол и декслансопразол.

ИПП быстрее подавляют кислотообразование в желудке и действуют дольше, чем антагонисты H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов и антациды, способствуя скорейшему заживлению эрозий и язв пищевода [87, 135]. Ряд двойных слепых рандомизированных исследований применения ИПП и антагонистов H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов в заживлении РЭ через 8 недель после терапии и контроле симптомов через 4 недели лечения показал в 1,5 раза большую эффективность ИПП [178].

Антисекреторное действие ИПП постепенно возрастает и стабилизируется на 5-ый день, обеспечивая выраженное и продолжительное подавление секреции соляной кислоты [19, 74]. Прекращение приема ИПП, в отличие от блокаторов H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов, не сопровождается «синдромом отмены», так как возобновление желудочной секреции происходит за счет синтеза нового фермента, чему требуется не менее 18 часов. Хорошая переносимость ИПП и вышеуказанные качества позволяют широко применять их в лечении кислотозависимых заболеваний [47, 81, 139].

Применение *прокинетики* в лечении ГЭРБ, связано с функциональными расстройствами верхних отделов ЖКТ. Применение этих препаратов усиливает антропилорическую моторику, устраняя замедленную желудочную эвакуацию и повышая барьерную функцию НПС. Это способствует уменьшению как количества ГЭР, так и времени воздействия

рефлюктата на СО пищевода [21, 24, 44, 46]. Представителями данной группы препаратов являются цизаприд, метоклопрамид, домперидон, итоприд.

В связи с многочисленными побочными эффектами Цизаприд и Домперидон запрещены к применению в США. Длительное применение Метоклопрамида, кроме нарушения функции ЖКТ, также чревато нарушением функции центральной нервной системы, гипокалиемией, импотенцией, нарушением менструального цикла [73, 78]. Применение домперидона с антисекреторными препаратами и антацидами ограничено, так как при нейтральных значениях рН его всасываемость существенно уменьшается [75].

В последние годы в терапии ГЭРБ используются так называемые «нормокинетики» - препараты, которые нормализуют моторную функцию ЖКТ, в том числе и верхних отделов. Одним из представителей данной группы препаратов является тримебутин (тримебутина малеат).

Тримебутин проявляя аффинность к периферическим  $\mu$ -,  $\delta$ - и  $\kappa$ -опиатным рецепторам нормализует функциональные нарушения ЖКТ, в зависимости от его исходной функциональной активности [87, 91]. Связываясь с  $\kappa$ -опиатными рецепторами снижает мышечную активность, а с  $\mu$ - и  $\delta$ -опиатным рецепторам стимулирует ее. Кроме того, тримебутин обладает антисеротониновой активностью, особенно в отношении  $\mu$ -рецепторов, способствует высвобождению мотилина и других гастроинтестинальных пептидов – вазоактивного интестинального пептида, гастрина и глюкагона, естественным образом регулируя моторную функцию желудка [91].

Также тримебутин влияет на антиноцицептивную систему организма, повышая порог болевой чувствительности, вместе с этим снижая чувствительность рецепторов СО желудка к медиаторам воспаления.

В двойном слепом перекрестном исследовании с участием здоровых лиц принятый перорально тримебутин (200 мг) ускорял эвакуацию жидкостей из желудка на 19%. Максимальный эффект отмечался через 40 мин [179]. У 21 пациента с хроническим гастритом эффект тримебутина на эвакуацию из желудка изучался с использованием методики анализа с применением ацетаминофена в образцах крови. Уровни ацетаминофена в плазме, измеренные через 15 минут после приема, с предшествующим назначением тримебутина, были значимо выше ( $P < 0,05$ ), чем после плацебо. Тримебутин значимо ускорял замедленную эвакуацию из желудка ( $P < 0,025$ ) [118]. Однако в другом исследовании, в котором оценивалось воздействие тримебутина (100 мг) на эвакуацию из желудка после приема пищи, вызывающего диспепсию, эффект не наблюдался [Dahan R, 1984]. Позже было показано, что пероральная доза тримебутина (200 мг) сокращала время задержки перед эвакуацией из желудка, а также ускоряла выход содержимого из желчного пузыря во время раннего периода после приема пищи [163].

В немногих исследованиях оценивалось влияние тримебутина на моторику желудка. У 18 пациентов с неязвенной диспепсией внутривенное введение тримебутина (1 мг/кг) вызывало двухфазную манометрическую реакцию с соответствующим увеличением моторики в течение первых 10 минут и очень выраженное подавление в течение следующих 30 минут [148].

Наконец, тримебутин не изменял спонтанную секрецию кислоты желудочного сока или секрецию, стимулированную пентагастрином [89].

Данные литературных источников по поводу применения универсальных регуляторов моторики желудочно-кишечного тракта (тримебутина) не однозначны. Большинство авторов находят эффективным применение тримебутина в комплексной терапии ГЭРБ [68, 134, 136], однако есть и обратные утверждения [186]. Несмотря на усугубляющее действие никотина на нарушенную функцию ЖКТ при ГЭРБ, до сих пор нет научно

обоснованных подходов применения тримебутина в комплексной терапии ГЭРБ у курящих пациентов.

Большой клинический опыт использования тримебутина подтверждает безопасность этого лекарства. Побочные эффекты, о которых сообщалось, включают кожную сыпь (менее чем у 2% пациентов), сонливость (у 0,08%) и, очень редко, несколько случаев головной боли, сухости во рту, запора, поноса, рвоты, астении и головокружения (каждый из симптомов менее чем у 0,01%). Во многих из опубликованных исследований, побочные эффекты развивались с такой же частотой у пациентов, получавших тримебутин, как и у пациентов, получавших плацебо. Суточная доза тримебутина (до 600 мг, перорально) не влияла на частоту побочных эффектов. В отличие от прокинетики тримебутин можно назначать до 6 месяцев, в том числе детям от 3 лет и беременным уже во втором триместре, когда чаще всего обостряются симптомы ГЭРБ [2, 17].

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.

### 2.1 ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Для решения поставленных задач нами было предпринято открытое рандомизированное наблюдательное исследование в параллельных группах. Дизайн исследования включал в себя (рисунок 1):



Рисунок 1. Дизайн исследования

В исследовании на этапе отбора во все группы наблюдения были использованы следующие критерии включения:

- Наличие клинико-эндоскопических признаков ГЭРБ согласно классификации, принятой на IX Европейской гастроэнтерологической неделе в Амстердаме в (2001 году).
- возраст старше 18 лет
- информированное согласие пациента на клинико-инструментальное исследование

Критериями исключения из исследования во всех группах являлись:

- беременность
- прием антисекреторных препаратов в течение 14 дней до момента начала исследования;
- психические нарушения
- наличие доказанной ИБС: болевой синдром, стенокардия напряжения
- наличие бронхиальной астмы
- наличие острых респираторных вирусных инфекций в течение последних 2-х недель до начала исследования
- наличие ЯБ желудка и/или ДПК в фазе обострения
- алиментарное ожирение 2-3 ст.
- наличие органической патологии пищевода, желудка и панкреатобиллиарной системы (в том числе послеоперационные)

Диагноз ГЭРБ у всех пациентов был установлен согласно Монреальскому определению и подтвержден при эзофагогастродуоденоскопии (выявлены признаки рефлюкс-эзофагита).

В исследовании применялась клинико-эндоскопическая классификация ГЭРБ, принятая на IX Европейской гастроэнтерологической неделе в Амстердаме в (2001 году). Согласно данной классификации различают следующие формы или стадии ГЭРБ [33]:

1. Неэрозивная форма (НЭРБ – эндоскопически негативная форма):
  - ГЭРБ без признаков эзофагита;
  - катаральный РЭ.
1. Эрозивно-язвенная форма и ее осложнения (ЭРБ – эндоскопически позитивная форма):
  - язва пищевода
  - стриктура пищевода.
3. Пищевод Баррета.

## 2.2 КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ЛИЦ

Для выполнения данной работы в 2012-2015 годах было с учетом критерий включения и исключения было выбрано 124 пациента из числа пришедших на прием к гастроэнтерологу в поликлинику с КДЦ ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России.

Из 124 пациентов, со средним возрастом  $44,7 \pm 7,1$  лет, было 52 мужчины и 72 женщины.

В зависимости от наличия или отсутствия курения все пациенты были разделены на 2 группы: из которых 84 были курящими (средний возраст  $45,2 \pm 7,4$  года) и 40 не курящие (средний возраст  $43,4 \pm 6,6$  года). Среди курящих пациентов было 35 мужчин и 49 женщин, а средний ИК пациентов составил  $17,6 \pm 1,2$  у.е.

Таблица 1. Распределение пациентов, страдающих ГЭРБ по половому признаку

Гендерный признак	Все пациенты n=124	%	Курящие пациенты n=84	%	Не курящие пациенты n=40	%	Достоверность различий
Мужчины	52	41,9	35	41,7	17	42,5	$\chi^2=0,008$ ( $p \leq 0,05$ )
Женщины	72	58,1	49	58,3	23	57,5	

**Примечание** при  $p \leq 0,05$  критическое значение критерия  $\chi^2$  Пирсона составляет 3,841

Как видно из таблицы 1 различий в группах по гендерному признаку не было выявлено.

Курящие пациенты были рандомизированы на 2 группы, группа А – 44 пациента, принимающих комплексную терапию (ингибитор протонной помпы + тримебутин) и группу Б – 40 пациентов, принимающих

монотерапию (ингибитор протонной помпы без тримебутина). Не курящие были рандомизированы на 2 группы, группа В – 20 больных, принимающих комплексную терапию и группа Г – 20 человек, принимающих монотерапию (таблица 2). В качестве ингибитора протонной помпы всем пациентам назначался эзомепразол по 40 мг 1 раз в день в течение 2 месяцев, далее проводилась поддерживающая терапия по 20 мг 1 раз в день в течение 6 месяцев. Тримебутин назначался по 200 мг 3 раза в день в течение месяца, со второго месяца терапии по 100 мг 3 раза в день в течение 6 месяцев.

Пациентам, у которых была выявлена Нр-инфекция проводилась стандартная эрадикационная терапия для предупреждения транслокации инфекции в фундальный и кардиальный отдел желудка.

Таблица 2. Демографическая характеристика обследованных групп

Группа	N	Средний возраст	Соотношение по полу %
А	44	42,6±7,8	М – 40,9 Ж – 59,1
Б	40	46,6±6,8	М – 42,5 Ж – 57,5
В	20	43,8±6,2	М – 40% Ж – 60%
Г	20	42,4±7,4	М – 45% Ж – 55%

### 2.3 МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Все пациенты были обследованы на клинической базе кафедры общей врачебной практики (семейной медицины), в поликлинике с КДЦ, клинике госпитальной терапии им. акад. М. В. Черноруцкого, отделении

функциональной диагностики ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России. Суточное рН-мониторирование пищевода проводилось на кафедре терапии и клинической фармакологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России.

Пациенты были обследованы:

- на клинической базе кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России
- в поликлинике с КДЦ ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России
- в клинике госпитальной терапии им. акад. М. В. Черноруцкого, отделении функциональной диагностики ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России.
- на отделении функциональной диагностики ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России
- морфологическое исследование биоптатов слизистой оболочки пищевода проводилось сотрудниками кафедры патологической анатомии с патологоанатомическим отделением ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России
- суточное рН-мониторирование пищевода проводилось на кафедре терапии и клинической фармакологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России.

У всех обследованных лиц кроме стандартного клинико-инструментального обследования применяли предложенный нами оригинальный опросник для курящих пациентов, страдающих ГЭРБ, в котором, основываясь на Монреальский консенсус 2006 года, учитывались пищеводные и внепищеводные жалобы, а также стаж курения, количество выкуриваемых сигарет в день, мотивация отказа от курения, степень никотиновой зависимости (приложение 1).

### 2.3.1 ОЦЕНКА КУРИТЕЛЬНОГО ПОВЕДЕНИЯ

Оценка курительного поведения определялась с помощью индекса курильщика и степенью мотивации отказа от курения.

**Индекс курильщика** (ИК), в условных единицах (у.е.) определялся по формуле

$$\text{ИК} = \frac{\text{стаж курения (лет)} \times \text{количество сигарет в день (шт.)}}{20} \quad [10, 48].$$

В зависимости от значения ИК пациенты были разделены на 3 группы:

- 1-я группа – 34 пациента со значением до 10 у.е. (6,02±0,45)
- 2-я группа – 24 пациента со значением от 11 до 20 у.е. (14,5±0,7)
- 3-я группа – 26 пациента со значением более 20 у.е. (38,2±2,4)

В зависимости от **интенсивности курения** (количество выкуренных сигарет в день) пациенты были разделены на 3 группы:

- а – 36 пациента выкуривали от 1 до 10 сигарет в день (6,8±0,32)
- б – 26 пациента выкуривали от 11 до 20 сигарет в день (15,7±0,3)
- в – 22 пациента выкуривали более 20 сигарет в день (26,6±0,4)

Согласно методическим рекомендациям Минздравсоцразвития Российской Федерации степень никотиновой зависимости определяется при помощи балльного теста Фагестрема (таблица 3) [10].

Таблица 3. Тест Фагестрема для оценки степени никотиновой зависимости

N	Вопрос	Ответ	Баллы
1	Как скоро после того, как Вы проснулись, Вы выкуриваете 1 сигарету?	В течение первых 5м	3
		В течение 6-30мин	2
		30 мин- 60 мин	1
		Более чем 60 мин	0
2	Сложно ли для Вас воздержаться от курения в местах, где курение запрещено?	Да	1
		Нет	0
3	От какой сигареты Вы не можете легко отказаться?	Первая утром	1
		Все остальные	0
4	Сколько сигарет Вы выкуриваете в день?	10 или меньше	0
		11-12	1
		21-30	2
		31 и более	3
5	Вы курите более часто в первые часы утром, после того, как проснетесь, чем в течение последующего дня?	да	1
		нет	0
6	Курите ли Вы, если сильно больны и вынуждены находиться в кровати целый день?	да	1
		нет	0

Степень никотиновой зависимости определяется по сумме баллов:

0-2 – очень слабая зависимость

3-4 – слабая зависимость

5 – средняя зависимость

6-7 – высокая зависимость

8-10 – очень высокая зависимость

***Оценка степени мотивации к отказу от курения:***

Оценка степени мотивации к отказу от курения может быть проведена с помощью двух простых вопросов (ответы в баллах) (таблица 4):

Таблица 4. Оценка степени мотивации отказа от курения

<b>Бросили бы вы курить, если бы это было легко?</b>	<b>Как сильно вы хотите бросить курить?</b>
- Определенно нет – 0	- Не хочу вообще – 0
- Вероятнее всего, нет – 1	- Слабое желание – 1
- Возможно, да – 2	- В средней степени – 2
- Вероятнее всего, да – 3	- Сильное желание – 3
- Определенно, да – 4	- Однозначно хочу бросить курить-4

Сумма баллов по отдельным вопросам определяет степень мотивации пациента к отказу от курения. Максимальное значение суммы баллов – 8, минимальное – 0.

Степень мотивации можно определить следующим образом:

1. Сумма баллов больше 6 – пациент имеет высокую мотивацию к отказу от курения и ему можно предложить лечебную программу с целью полного отказа от курения.
2. Сумма баллов от 4–6 – слабая мотивация. Пациенту можно предложить короткую лечебную программу с целью снижения курения и усиления мотивации.
3. Сумма баллов ниже 3 означает отсутствие мотивации и пациенту можно предложить программу снижения интенсивности курения.

### 2.3.2 ЭНДОСКОПИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

Эндоскопическое обследование больных (ЭГДС) проводилось С.Р. Саркисяном и Н.Г. Жураковским в поликлинике с КДЦ ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России с использованием эндоскопов фирмы Ридпоп ЕС 485 НЛ. Исследование проводилось натощак по стандартной методике с анестезией 10% раствором лидокаина, до начала антисекреторной терапии и через 1 месяц после нее. Исследовались состояние СО пищевода:

выраженность воспалительных изменений, а также локализация, размеры и количество дефектов слизистой (эрозии, язвы). Также оценивалось состояние СО желудка и двенадцатиперстной кишки для исключения сопутствующих заболеваний (эрозии, язвы, полипы, опухоли) и выявления косвенных признаков ДГР. О ДГР подтверждался при выявлении желчи в желудке, окрашивании содержимого желудка в желтый цвет, зиянии привратника, из которого в желудок порционно поступала желчь. Во время исследования оценивалось состояние НПС, обращалось внимание на наличие зияния розетки кардии и косвенных признаков ГПОД. Для оценки изменений СО пищевода применялась Лос-Анджелесская классификация (2002).

Согласно этой классификации, эрозивный РЭ подразделяется в зависимости от протяженности повреждений и охвата окружности просвета пищевода на четыре формы.

- РЭ стадии А диагностируется при наличии 1 или более эрозий в пищеводе, которые располагаются в пределах двух соседних складок СО пищевода и не превышают в длину 5 мм.
- Стадия В характеризуется наличием единичных эрозий более 5 мм в длину, но поражение такоуе должно локализоваться в пределах двух соседних складок СО пищевода.
- При С стадии одна или более эрозий выходят за пределы двух складок СО пищевода, при этом поражение СО пищевода не должно охватывать более 75% его окружности.
- Стадия D устанавливается в том случае, если повреждение СО пищевода охватывает более 75% окружности пищевода [167].

### 2.3.3. СУТОЧНОЕ pH-МОНИТОРИРОВАНИЕ ПИЩЕВОДА

*Суточное pH-мониторирование* пищевода проводилось на кафедре терапии и клинической фармакологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России (к.м.н. Тихонов С.В.) при помощи аппарата –

Ацидогастромонитор суточный носимый АГМ-24 МП ("Гастроскан-24"), («Исток-Система», Фрязино, Россия). Калибровка рН-зонда непосредственно до исследования проводилась с помощью четырех буферных растворов (1,68; 4,01; 6,86; 9,18). Использовался трансназальный рН-зонд (эластичная трубка с установленными на ней трех цилиндрических сурьмяных электродов) и накожный хлорсеребряный электрод сравнения, соединенного с электродным проводом. Регистрирующий блок – портативный микроацидогастрометр, соединенный с рН-зондом, в автоматическом режиме регистрировал изменения рН в дистальном отделе пищевода в течение суток. Полученные данные подвергали компьютерному анализу при помощи прикладной программы производителя оборудования.

Во время исследования исключался прием газированных напитков, алкоголя, минеральных вод. Прием антисекреторных препаратов, антацидов, альгинатов и прокинетики был исключен в течение 14 дней до исследования. Установка рН-зонда, производилась натощак, прием жидкостей запрещался за 3 часа до начала исследования. В положении сидя пациент запрокидывает голову, и в таком положении рН-зонд вводили в носовой ход до момента прохождения носоглоточного угла. Затем пациент медленно наклонял голову вниз, к груди и в момент глотательного движения рН-зонд вводили в пищевод. При определении местоположения нижнего пищеводного сфинктера электроды сначала проводили в желудок, о чем свидетельствовали изменения величин рН с 6-7 ед (пищевод) до 1-2 ед. (желудок). Затем рН-зонд медленно извлекался до тех пор, пока величина рН вновь не начинала увеличиваться (3-4 ед. рН). Это место соответствовало нижней границе НПС. Затем рН-зонд подтягивали на 8 см и фиксировали на щеке при помощи лейкопластыря, электрод сравнения наклеивался на грудную клетку в области II межреберья справа или на боковую поверхность шеи, рН-зонд подсоединяли к регистрирующему блоку. Во время исследования пациент вел дневник, где отмечал жалобы, время их возникновения, продолжительность, время сна, горизонтального положения,

приема пищи. По окончании исследования с системного блока производилась передача данных на персональный компьютер, и с помощью установленного программного обеспечения проводилась интерпретация полученных данных. При анализе рН-грамм в пищеводе использовали следующие показатели (таблица 5):

Таблица 5. Показатели внутрипищеводной 24-часовой рН-метрии

Показатель	Норма
Общий процент времени, в течение которого рН<4.	<4,5
Общий процент времени, в течение которого рН<4 при вертикальном положении тела пациента.	<8,4
Общий процент времени, в течение которого рН<4 при горизонтальном положении тела пациента.	<3,5
Общее число рефлюксов с рН<4 за сутки.	<46,9
Число рефлюксов с рН<4 продолжительностью более 5 минут за сутки.	<3,5
Длительность наиболее продолжительного рефлюкса с рН<4.	<19:48 (19,8)
Показатель (индекс) DeMeester, интегрально объединяющий все эти параметры	□14,72

[60, 127, 128].

#### 2.3.4 УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ

*Ультразвуковое исследование* брюшной полости выполнялось по стандартной методике врачом отделения функциональной диагностики ПСПБГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России (врач Таранова Н.Н.) для исключения органической патологии панкреато-билиарной системы.

#### 2.3.5 ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЯ

ЭКГ проводилась всем включенным в исследование пациентам по общепринятой методике для исключения ишемических изменений миокарда, нарушений проводимости и ритма сердечных сокращений. Исследование проводилось на электрокардиографе (аппарат) в отделении функциональной диагностики ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России (врач Сафьянова Н. В.).

### 2.3.6 МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ БИОПТАТОВ

*Морфологическое исследование биоптатов* СО пищевода проводилось сотрудниками кафедры патологической анатомии с патологоанатомическим отделением ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России (заведующая кафедрой проф. М.Г. Рыбакова).

Морфологическое исследование проводилось всем 124 пациентам, при этом оценивались как степень выраженности и активность воспалительного процесса, так и состояние эпителия – дистрофия, атрофия, гиперплазия, тип метаплазии и степень дисплазии.

Взятие биопсийного материала осуществляли по 4-квadrантному методу на 2 см выше Z-линии и из любого патологически измененного участка СО пищевода, включая эрозии, язвы, узловые изменения или стриктуры. При выявлении сегмента, вызывающего подозрения на пищевод Баррета биопсия проводилась через каждые 2 см.

Парафиновые срезы готовили традиционным методом, окрашивали гематоксилином и эозином, по Романовскому и Гимзе. С целью выявления кишечной метаплазии, использовалась щкраска препаратов красителем альциановым синим с рН=2,5, который позволяет идентифицировать специфические бокаловидные железы.

Во время исследования определялось состояние эпителиального и субэпителиального слоя СО дистального отдела пищевода. Также

определялась степень выраженности и активность воспаления, наличие и тип метаплазии, наличие и степень дисплазии. О воспалении судили по степени инфильтрации собственной пластинки слизистой оболочки мононуклеарными элементами, сосудистым расстройством и изменениям эпителия. О степени воспаления (слабое, умеренное, тяжелое) судили по количеству плазмочитов и лимфоцитов, инфильтрирующих собственную пластинку слизистой оболочки. Активность воспаления определялась по наличию в воспалительном инфильтрате полиморфно-ядерных лейкоцитов.

Степень активности воспаления:

1-я степень – незначительная нейтрофильная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки.

2-я степень – выраженная нейтрофильная инфильтрация с вовлечением поверхностных слоев или всей толщи собственной пластинки слизистой оболочки

3-я степень – формирование микроабсцессов и очагов некроза.

Кроме того, в качестве показателя активности воспаления учитывалось проникновение нейтрофилов в эпителиальный слой слизистой оболочки: проникновение полиморфноядерных лейкоцитов в многослойный плоский эпителий–экзоцитоз, в цилиндрический эпителий-лейкопедез. При морфологическом исследовании препаратов, полученных из слизистой пищевода проксимальнее КЭП, выделяли три гистологических типа метаплазированного эпителия:

- кардиальный желудочный эпителий – неотличимый от эпителия кардиального отдела желудка;
- фундальный желудочный эпителий – идентичный эпителию дна желудка;
- кишечный эпителий с ворсинчатой архитектоникой, характерными бокаловидными клетками – цитоплазма которых содержит вакуоли, заполненные слизью и окрашивается в синий цвет.

Дисплазия определялась при увеличении ядерно-цитоплазматического соотношения, появлении многоядерных и полиморфных клеток, гиперхромии ядер и увеличении их в размерах, увеличении числа митозов в базальных (крипты) и в поверхностных слоях эпителия, потере полярности клеток.

### 2.3.7 ДИАГНОСТИКА ИНФЕКЦИИ H. PYLORI С ПОМОЩЬЮ ЭКСПРЕСС ТЕСТА BИОНIT H.PYLORI

Biohit Экспресс-тест *Helicobacter pylori*, разработанный компанией Biohit (Biohit Plc, Хельсинки, Финляндия) предназначен для быстрого обнаружения *H. pylori* в слизистой оболочке желудка у человека. Тест основан на определении активности бактериального фермента уреазы в образцах, взятых при биопсии желудка. *H. pylori* характеризуется способностью к выработке уреазы (фермента, расщепляющего мочевины с образованием аммиака и бикарбоната) на основании следующей реакции:



Для селективного обнаружения *H. pylori* с высокой чувствительностью в тесте регистрируется изменение pH, вызванное образованием аммиака, выполняемое изменением цвета индикатора.

Тест используется при комнатной температуре. Образец биоптата помещается в лунку с гелем-индикатором. С целью обеспечения максимальной чувствительности, биоптат погружается в гель полностью.

Интерпретация результатов представлена на рисунке 2.

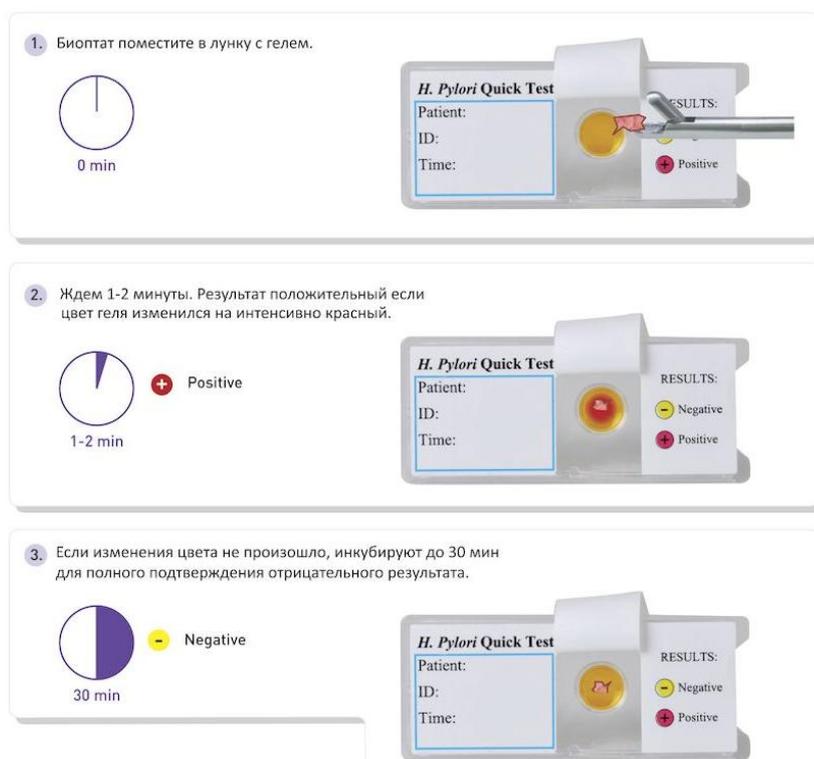


Рисунок 2. Оценка результатов экспресс теста Biohit *H. Pylori*

Согласно данным Vauhkonen M с соавторами (2008) тест обладает 100% чувствительностью, 93% специфичностью и 96% точностью.

### 2.3.8 ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТЕСТОВОЙ ПАНЕЛИ «ГАСТРОПАНЕЛЬ»

Уровни G-17, PG I, PG II и антитела к *H. Pylori* в сыворотке крови определяли с помощью тестовой системы («GastroPanel», Biohit Plc, Хельсинки, Финляндия), которые основаны на технологии иммуноферментного анализа ELISA. Оценивался уровень G-17 в сыворотке крови до и после приема стандартного белкового завтрака производства Biohit Plc, содержащего 10 грамм протеина. До проведения исследования пациенты не принимали антисекреторные препараты (ИПП и блокаторы H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов) в течение одной недели, а антациды, альгинаты и прокинетики за 1 день до исследования. Забор крови осуществлялся либо до выполнения ФГДС, либо через 24 часа после ФГДС, так как процедура

ФГДС может влиять на выброс G-17 и таким образом, исказить результаты анализа на G-17, если образец крови получен сразу после гастроскопии. Кровь забирали из локтевой вены дважды (по 10 мл) – утром натощак и после протеинового завтрака. Непосредственно после забора крови пробирки охлаждались в емкости со льдом. Кровь центрифугировалась в течение 15 минут со скоростью 2000 G. Сыворотку крови замораживали и хранили до начала исследования при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$ .

Таблица 6. Референтные пределы параметров тестовой системы  
GastroPanel

N	Параметр	Референтные пределы
1	Гастрин 17 (базальный уровень), пмоль/л	1.0 – 10.0
2	Гастрин 17 (стимулированный), пмоль/л	5.0 – 30.0
3	Антитела (Ig G) к <i>H. Pylori</i> , EIU	До 29.9
4	Пепсиноген I, мкг/л	30.0 – 165.0
5	Пепсиноген II, мкг/л	3.0 – 15.0
6	PG I/PG II	Более 3

Интерпретация полученных результатов проводилась с помощью программного обеспечения «ГастроСофт» (Biohit Plc, Хельсинки, Финляндия) (таблица 6).

Наличие неэрозивной рефлюксной болезни (НЭРБ) среди пациентов с ГЭРБ и с симптомами изжоги было наиболее вероятно, если уровни биомаркеров, включая G-17, в норме. Пониженный уровень G-17 определяется при повышенной кислотопродукции, а также при мультифокальной и/или антральной атрофии СО желудка (пониженный уровень G-17 при атрофическом гастрите связан с гибелью G-клеток). Для того, чтобы уточнить истинную причину низкого уровня G-17, проводится белковая стимуляция. Если после белковой стимуляции уровень G-17

остаётся низким, можно говорить об истинной атрофии СО желудка, однако, если наблюдается повышение его уровня, то речь идет о повышенной кислотности. ЭРБ предполагается, если все биомаркеры в норме, кроме низкого уровня G-17 ( $<1$  пмоль/л). Исследование дает возможность выделить пациентов, которым необходимо эндоскопическое исследование, выявить заболевание на ранних стадиях развития, прогнозировать ее осложнения, а также оценить эффективность применения ИПП, необходимость коррекции их дозировок и возможно замены препарата.

### 2.3.9 ИССЛЕДОВАНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ

Для изучения КЖ использовали международный опросник SF-36 (MOS-36 – Item Short Form Health Status Survey), валидированный и адаптированный к использованию в Российской Федерации. Данный метод соответствует основным требованиям, предъявляемым к подобным исследованиям, таким, как краткость, ясность для понимания, широта охвата аспектов жизни, одинаковая эффективность при оценке качества жизни различных возрастных групп. SF-36 широко используется в научных исследованиях и клинической практике, будучи рассчитанным на пациентов в возрасте от 14 лет и старше.

Опросник SF-36 разработан в Центре изучения медицинских результатов США (MOS) в 1992 году докторами J.E Ware и C.D. Sherbourne. Он получил весьма широкое распространение во всех странах мира и был использован в рамках «Международного проекта оценки качества жизни» в странах Европы, США и Австралии при проведении популяционных исследований здорового населения и различных групп больных.

Опросник SF-36 представляет собой анкету, содержащую 36 вопросов, касающихся различных аспектов жизнедеятельности человека (приложение 2). Непосредственно перед проведением исследования каждому пациенту разъяснялись цель и задачи проведения анкетирования и предлагалось

ознакомиться с инструкцией по заполнению опросника. В инструкции отмечалось, что вопросы анкеты касаются взглядов на состояние здоровья. Необходимо ответить на каждый вопрос, отмечая выбранный ответ из предлагаемого перечня. Если нет уверенности в том, как точно ответить на вопрос, необходимо выбрать такой ответ, который точнее всего отражает состояние.

Анализ ответов позволял оценить удовлетворенность человека своим физическим, психическим состоянием и социальным функционированием по следующим критериям:

1) физическое функционирование (ФФ) – критерий, направленный на оценку степени самообслуживания, способности самостоятельно ходить, подниматься по лестнице, переносить значительные физические нагрузки;

2) ролевое физическое функционирование (РФФ) – критерий, отражающий степень ограничения выполнения повседневной и профессиональной работы, в зависимости от физического недостатка;

3) шкала боли (Б) – критерий оценки интенсивности болевого синдрома и его влияния на способность заниматься трудовой деятельностью, включая различные виды труда по дому и вне дома;

4) общее здоровье (ОЗ) – критерий субъективной оценки человеком своего состояния здоровья в настоящий момент, а при необходимости, и перспектив лечения;

5) жизнеспособность (Ж) – критерий, характеризующий психологический статус человека (ощущение себя полным сил, энергичным или, напротив, обессиленным);

6) социальное функционирование (СФ) – критерий удовлетворенности уровнем своей социальной активности (общением) – отражает степень, в которой эмоциональная лабильность ее ограничивает;

7) ролевое эмоциональное функционирование (РЭФ) – критерий, отражающий степень ограничения выполнения повседневной и профессиональной работы, в зависимости от эмоциональной лабильности

(значительное увеличение времени на выполнение привычной работы, уменьшение объема выполненной работы, снижение ее качества);

8) психическое здоровье (ПЗ) – показатель, характеризующий настроение человека, положительные эмоции или наличие депрессии, тревожности.

Оценка результатов анкетирования проводилась по 100-балльной шкале в условных единицах (баллах качества жизни). Однако необходимо отметить, что SF-36 разрабатывался как опросник для оценки качества жизни практически любого человека.

## 2.4 СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА И АНАЛИЗ ДАННЫХ

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием общеупотребительных методов параметрической и непараметрической статистики.

Качественные признаки описывались с помощью абсолютных и относительных (%) показателей.

Методы описательной статистики включали в себя оценку среднего арифметического ( $M$ ) и средней ошибки среднего значения ( $m$ ), частот встречаемости признаков.

Критический уровень достоверности нулевой гипотезы различий принимали равным 0,05. Для оценки межгрупповых различий применялся  $t$ -критерий Стьюдента. Для определения статистической значимости различий парных (повторных) измерений использовалась одна из модификаций метода Стьюдента – парный  $t$ -критерий Стьюдента. Статистическую значимость различий двух или нескольких относительных показателей определяли с помощью критерия  $\chi^2$ -Пирсона. Статистическую взаимосвязь величин определяли с помощью линейного парного коэффициента корреляции Пирсона ( $r$ ), который рассчитывается по формуле

$$r_{xy} = \frac{\sum(d_x \times d_y)}{\sqrt{(\sum d_x^2 \times \sum d_y^2)}}.$$

Качественная оценка тесноты корреляционной связи проводилась по шкале Чеддока:  $0.1 < r < 0.3$  – слабая;  $0.3 < r < 0.5$  – умеренная;  $0.5 < r < 0.7$  – заметная;  $0.7 < r < 0.9$  – высокая;  $0.9 < r < 1$  – весьма высокая. Положительные значения коэффициента корреляции рассматривались как прямая корреляционная связь, отрицательные – как обратная.

Статистический анализ проводился на персональном компьютере в модуле «Основные статистики» программы «Statistica for Windows» версия 6,0 (StatSoft).

## ГЛАВА 3. СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

### 3.1 ВЛИЯНИЕ КУРЕНИЯ НА КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГЭРБ

Все пациенты, включенные в исследование, до начала, через 1 и 6 месяцев после терапии заполняли предложенный нами оригинальный опросник для пациентов, страдающих ГЭРБ, в котором учитывались пищеводные и внепищеводные жалобы, а также стаж курения, количество выкуриваемых сигарет в день, мотивация отказа от курения, степень никотиновой зависимости (приложение 1).

В группах курящих и не курящих пациентов из пищеводных жалоб чаще всего пациентов беспокоили изжога, отрыжка воздухом, боль в эпигастальной области, а из внепищеводных – кашель и вздутие живота.

Анализ жалоб пациентов, страдающих ГЭРБ, показал, что в группе курящих изжога наблюдалась в 1,3 раза, кислая отрыжка в 1,6 раз, отрыжка воздухом в 1,4 раза, дисфагия в 1,8 раза, болезненное глотание в 1,9 раза, ощущение кома в горле в 1,2 раза, кашель 1,9, боль за грудиной 1,8, одышка лежа 1,8, вздутие живота 1,4, тошнота в 1,4, охриплость голоса в 1,2 раза чаще, чем в группе не курящих пациентов.

В то же время частота жалоб на боль в эпигастальной области, эрозии в ротовой полости в обеих группах была примерно одинаковой. Слюнотечение и рвота в 1,4 и в 1,3 раза соответственно чаще наблюдалось у не курящих пациентов.

Статистическую значимость имела разница в жалобах на изжогу, кислую отрыжку, отрыжку воздухом, кашель, одышку лежа и вздутие живота ( $p < 0.05$ ). Обследование показало, что в группе курящих пациентов преобладали жалобы функционального характера (таблица 7).

Таблица 7. Жалобы курящих и не курящих пациентов, страдающих ГЭРБ, до начала лечения

Жалобы n (%)		Курящие пациенты (n=84)	Не курящие пациенты (n=40)	СЗ
Пищеводные жалобы				
1	Изжога	69 (82,1)	25 (62,5)	$\chi^2 = 5,7$ (p<0.05)
2	Кислая отрыжка	44 (52,4)	13 (32,5)	$\chi^2 = 4,3$ (p<0.05)
3	Отрыжка воздухом	63 (75,0)	22 (55)	$\chi^2 = 5,0$ (p<0.05)
4	Затрудненное глотание (дисфагия)	30 (35,7)	8 (20)	$\chi^2 = 3,1$ (p<0.05)
5	Болезненное глотание (одинофагия)	8 (9,5)	2 (5)	$\chi^2 = 0,7$ (p<0.05)
6	Ощущение кома в горле	44 (52,4)	17 (42,5)	$\chi^2 = 1,0$ (p<0.05)
7	Боль в эпигастральной области	51 (60,7)	23 (57,5)	$\chi^2 = 0,1$ (p<0.05)
Внепищеводные жалобы				
1	Кашель	65 (77,4)	16 (40)	$\chi^2 = 16,7$ (p<0.05)
2	Боль за грудиной	37 (44,0)	10 (25)	$\chi^2 = 4,2$ (p<0.05)
3	Охриплость голоса	36 (42,8)	14 (35)	$\chi^2 = 0,7$ (p<0.05)
4	Одышка, часто возникающая в положении лежа	35 (41,7)	9 (22,5)	$\chi^2 = 4,35$ (p<0.05)
5	Слюнотечение	27 (32,1)	18 (45)	$\chi^2 = 1,9$ (p<0.05)
6	Эрозии в ротовой полости	8 (9,5)	4 (10)	$\chi^2 = 0$ (p<0.05)
7	Вздутие живота	56 (66,7)	19 (47,5)	$\chi^2 = 4,16$ (p<0.05)
8	Тошнота	38 (45,2)	13 (32,5)	$\chi^2 = 1,8$ (p<0.05)
9	Рвота	14 (16,7)	9 (22,5)	$\chi^2 = 0,6$ (p<0.05)

**Примечание:** критическое значение критерия  $\chi^2$ -Пирсона для данной выборки составляет 3,841, при уровне значимости p<0,05

Анализ пищеводных жалоб в группе курящих пациентов, страдающих ГЭРБ показал, что больше половины из них, отмечали изжогу, отрыжку воздухом, боль в эпигастральной области и кислую отрыжку. При чем наиболее частыми пищеводными жалобами были изжога (82,1%) и отрыжка воздухом (75%). Из внепищеводных жалоб чаще всего курящих пациентов

беспокоили кашель (77,4%) и вздутие живота (66,7%). Достаточно часто (более чем у 40% пациентов) отмечались жалобы на боли за грудиной, одышку, охриплость голоса и тошноту (рисунок 3).

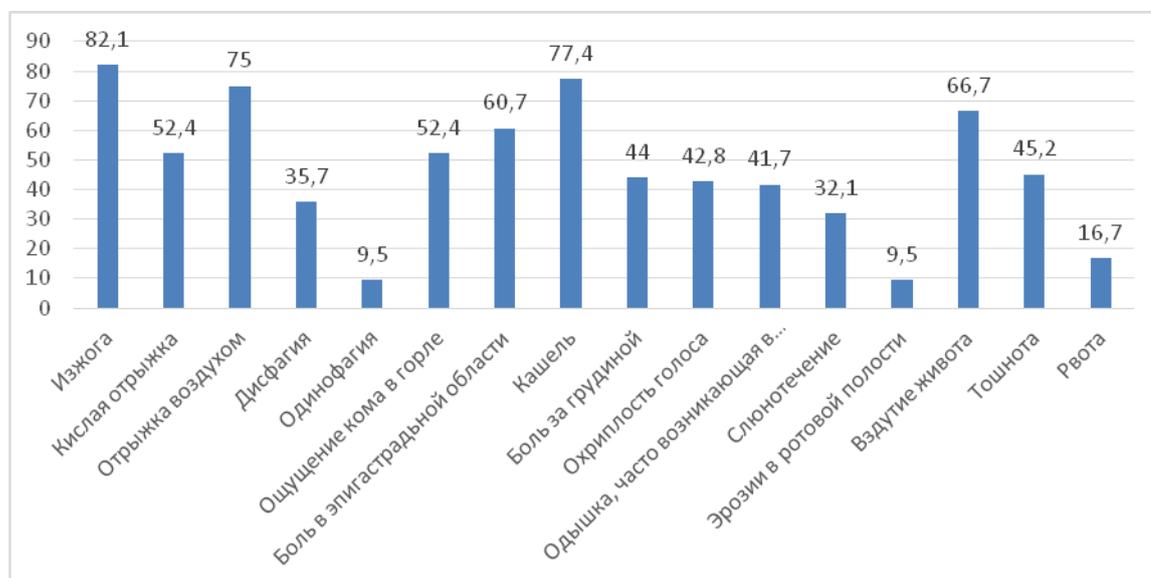


Рисунок 3. Жалобы курящих пациентов, страдающих ГЭРБ

**Индекс курильщика** (ИК), в условных единицах (у.е.) определялся по формуле

$$\text{ИК} = \frac{\text{стаж курения (лет)} \times \text{количество сигарет в день (шт.)}}{20}$$

В зависимости от значения ИК пациенты были разделены на 3 группы:

1-я группа – 34 пациента со значением до 10 у.е. (6,02±0,45)

2-я группа – 24 пациента со значением от 11 до 20 у.е. (14,5±0,7)

3-я группа – 26 пациента со значением более 20 у.е. (38,2±2,4)

Степень никотиновой зависимости определялась в баллах с помощью теста Фагерстрема. Среди обследованных, у пациентов с ИК до 10 у.е. (6,02±0,45) средний уровень никотиновой зависимости составил 2,47±0,3 балла, в группе пациентов с ИК от 11 до 20 у.е. (14,5±0,7) – 3,27±0,4 балла и в группе с ИК более 20 у.е. (38,2±2,4) – 6,3±0,4 балла. При этом была выявлена весьма высокая ( $r=0,98$ ) корреляционная связь между показателями уровня

никотиновой зависимости и ИК. Чем меньше значение ИК, тем ниже уровень никотиновой зависимости и наоборот (таблица 8).

Таблица 8. Оценка связи степени никотиновой зависимости с индексом курильщика

Курительное поведение	Группы			r = 0,98; p < 0,05; n = 84
	1-я группа n=34	2-я группа n=24	3-я группа n=26	
Индекс курильщика	ИК ≤ 10 6,02 ± 0,45	11 ≤ ИК ≤ 20 14,5 ± 0,7	20 < ИК 38,2 ± 2,4	
Уровень никотиновой зависимости	2,47 ± 0,3	3,27 ± 0,4	6,3 ± 0,4	

Высокий уровень никотиновой зависимости (58%) был зарегистрирован только в группе пациентов с ИК более 20 у.е., в группе с ИК до 10 у.е. 64% пациентов отмечали низкий уровень никотиновой зависимости (рисунок 4).

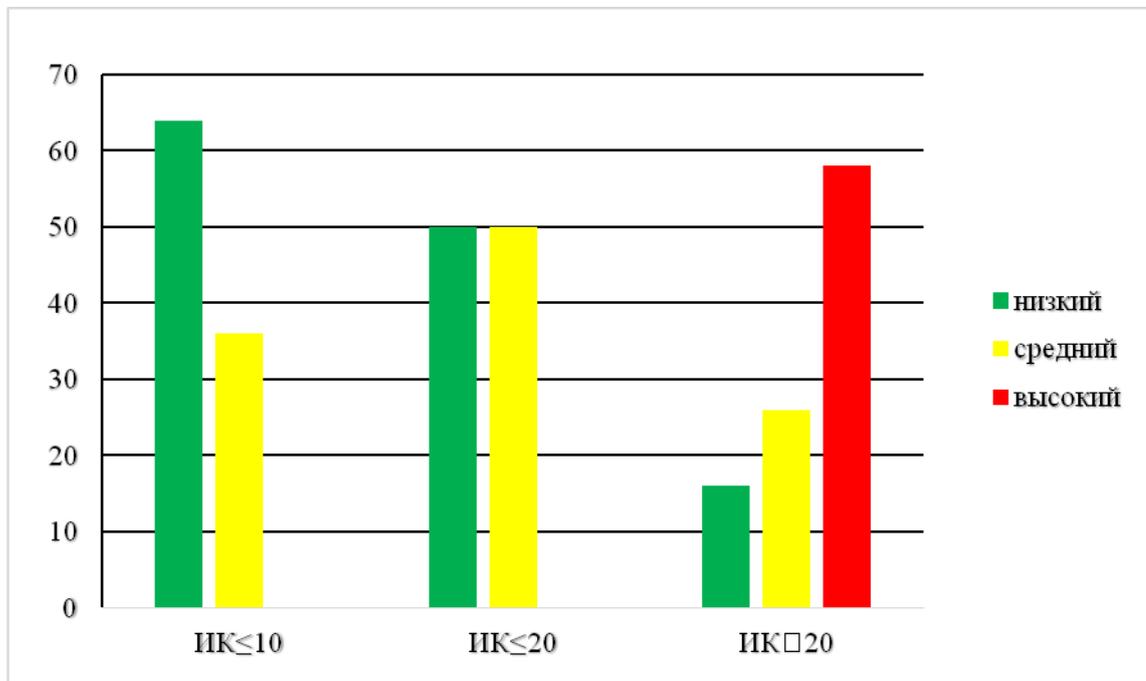


Рисунок 4. Уровень никотиновой зависимости у пациентов с различным ИК, страдающих ГЭРБ.

Средний показатель степени мотивации отказа от курения в группе с ИК до 10 у.е. составил  $5,88 \pm 0,26$  балла, с ИК от 11 до 20 у.е. –  $5,72 \pm 0,37$  балла, а с ИК более 20 у.е. –  $4,3 \pm 0,46$  балла (таблица 9).

Таблица 9. Оценка связи степени никотиновой зависимости с индексом курильщика

Курильское поведение	Группы			n=84
	1-я группа n=34	2-я группа n=24	3-я группа n=26	
Индекс курильщика	ИК ≤ 10 $6,02 \pm 0,45$	$11 \leq \text{ИК} \leq 20$ $14,5 \pm 0,7$	$20 < \text{ИК}$ $38,2 \pm 2,4$	$r = -0,95; p < 0,05; n = 84$
Степень мотивации отказа от курения	$5,88 \pm 0,26$	$5,72 \pm 0,37$	$4,3 \pm 0,46$	

Анализ корреляционной связи между показателями степени мотивации отказа от курения и ИК выявил весьма высокую отрицательную корреляционную связь ( $r = -0,95$ ).

Это проявлялось постепенным уменьшением частоты встречаемости высокой степени мотивации (от 50 до 8%) по мере увеличения ИК. Отсутствие мотивации отказа от курения выявлено только у четырех пациентов в группе с ИК более 20 у.е., в других группах данный феномен не зафиксирован. Наиболее высокая мотивация отказа от курения зафиксирована в группе с ИК ниже 10 у.е. (рисунок 5).

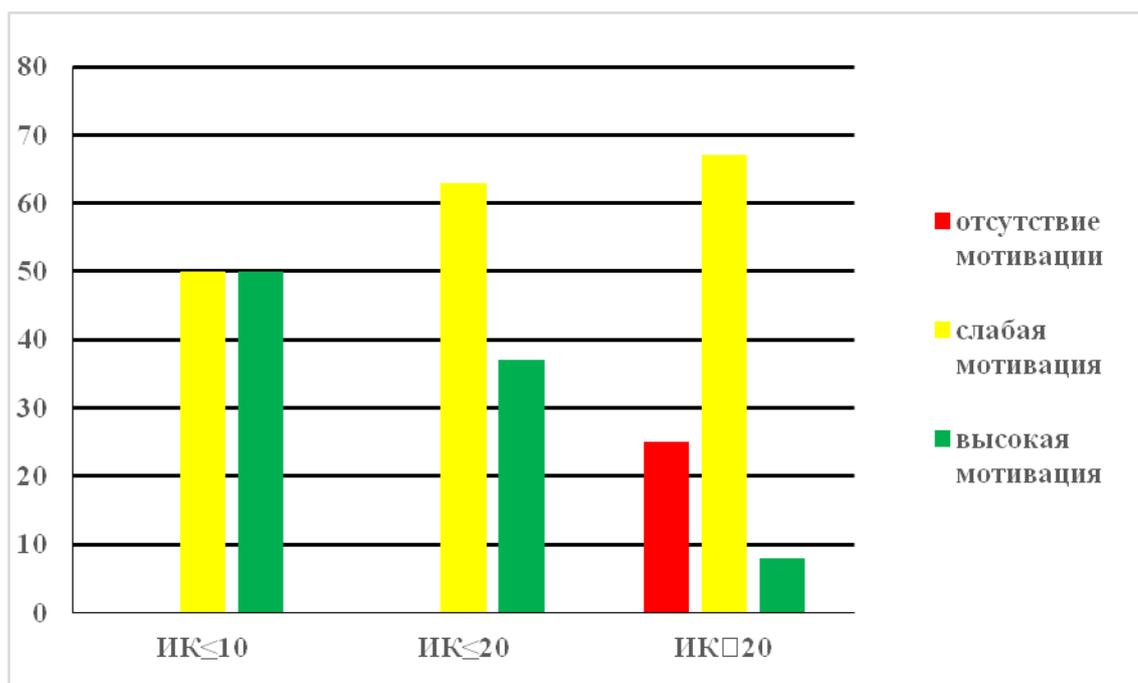


Рисунок 5. Степень мотивации отказа от курения в зависимости от индекса курильщика у пациентов, страдающих ГЭРБ.

Также был проведен корреляционный анализ значений ИК и жалоб курящих пациентов, страдающих ГЭРБ. Весьма высокая положительная корреляционная связь выявлена между динамикой ИК и болью за грудиной ( $r = 0,95$ ), высокая – с болью в эпигастральной области ( $r = 0,84$ ), кашлем ( $r = 0,84$ ), тошнотой ( $r = 0,75$ ) и изжогой ( $r = 0,7$ ), заметную – с кислой отрыжкой ( $r = 0,5$ ) и отрыжкой воздухом ( $r = 0,66$ ), а с большинством жалоб умеренная, высокая и весьма высокая отрицательная корреляционная связь (таблица 10).

Таблица 10. Количество жалоб и выраженность корреляционных связей между жалобами и ИК у больных ГЭРБ

Жалобы n (%)	ИК, у.е.			Корреляционный анализ $p \leq 0,05$ n=84
	ИК $\leq$ 10 6,02 $\pm$ 0,45 n=34	11 $\leq$ ИК $\leq$ 20 14,5 $\pm$ 0,7 n=24	20 $\square$ ИК 38,2 $\pm$ 2,4 n=36	
Изжога	21 (62)	23 (96)	24 (96)	r = 0,7
Кислая отрыжка	19 (56)	6 (25)	19 (73)	r = 0,5
Отрыжка воздухом	26 (76)	11 (46)	26 (100)	r = 0,66
Затрудненное глотание (дисфагия)	10 (29)	18 (75)	2 (8)	r = - 0,55
Болезненное глотание (одинофагия)	2 (6)	4 (17)	2 (8)	r = 0
Ощущение кома в горле	22 (65)	13 (54)	9 (35)	r = - 0,99
Боль в эпигастральной области, возникающая после еды, при наклонах, ночью	18 (53)	8 (33)	25 (96)	r = 0,84
Кашель	22 (65)	20 (83)	23 (88)	r = 0,84
Боль за грудиной, связанная с приемом пищи	12 (35)	8 (33)	17 (65)	r = 0,95
Охриплость голоса	18 (53)	9 (38)	9 (34)	r = - 0,83
Одышка, возникающая в положении лежа	16 (47)	11 (46)	8 (31)	r = - 0,98
Слюнотечение	12 (35)	9 (38)	6 (23)	r = - 0,9
Эрозии в ротовой полости	4 (11)	4 (17)	0	r = - 0,82
Вздутие живота	26 (76)	9 (38)	21 (81)	r = 0,36
Тошнота	15 (44)	7 (29)	16 (62)	r = 0,75
Рвота	7 (20)	2 (8)	5 (20)	r = 0,26

Все курящие пациенты, в зависимости от интенсивности курения, также были разделены на 3 группы:

а – 36 пациента выкуривали от 1 до 10 сигарет в день (6,8 $\pm$ 0,32)

б – 26 пациента выкуривали от 11 до 20 сигарет в день (15,7 $\pm$ 0,3)

в – 22 пациента выкуривали более 20 сигарет в день (26,6 $\pm$ 0,4)

Был выполнен корреляционный анализ интенсивности курения с пищеводными и внепищеводными жалобами пациентов, страдающих ГЭРБ. Установлено, что с увеличением количества выкуренных сигарет в день наблюдалось учащение жалоб на изжогу, кислую отрыжку, отрыжку воздухом, боль в эпигастральной области по проекции мечевидного отростка, боль за грудиной и тошноту. При этом теснота корреляционных связей между этими показателями была весьма высокой ( $r > 0,9$ ). Высокая корреляционная связь была определена между увеличением интенсивности курения с болезненным глотанием, кашлем и вздутием живота. Напротив, частота жалоб на дисфагию и ощущения кома в горле, охриплость голоса, одышку в положении лежа, слюнотечение, эрозии в ротовой полости не зависели от количества выкуренных сигарет в день (таблица 11).

Таблица 11. Число жалоб пациентов, страдающих ГЭРБ в зависимости от количества выкуриваемых сигарет в день и их корреляционная взаимосвязь

Жалобы (%)	Группы			Корреляцион ный анализ $p \leq 0,05$ $n=84$
	а $n=36$	б $n=26$	в $n=22$	
Изжога	27 (76)	22 (85)	21 (95)	$r = 0,97$
Кислая отрыжка	15(42)	14 (54)	15 (68)	$r = 0,97$
Отрыжка воздухом	23 (64)	20 (77)	20 (91)	$r = 0,97$
Затрудненное глотание (дисфагия)	13 (36)	12 (46)	5 (23)	$r = - 0,76$
Болезненное глотание (одинофагия)	2 (6)	3 (12)	3 (14)	$r = 0,86$
Ощущение кома в горле	18 (50)	16 (62)	10 (45)	$r = - 0,53$
Боль в эпигастральной области, возникающая после еды, при наклонах, ночью	15 (42)	19 (73)	21 (95)	$r = 0,93$
Кашель	25 (69)	21 (81)	19 (86)	$r = 0,88$
Боль за грудиной, связанная с приемом пищи	12 (33)	8 (31)	17 (77)	$r = 0,97$
Охриплость голоса	18 (50)	9 (35)	9(41)	$r = - 0,36$
Одышка, возникающая в положении лежа	16 (44)	10 (38)	9 (41)	$r = - 0,25$
Слюнотечение	13 (36)	8 (31)	6 (27)	$r = - 0,95$
Эрозии в ротовой полости	5 (14)	3 (12)	0	$r = - 0,99$
Вздутие живота	24(67)	16 (62)	16 (73)	$r = 0,74$
Тошнота	10 (28)	13 (50)	15 (68)	$r = 0,95$
Рвота	3 (8)	7 (27)	4 (18)	$r = 0,28$

В целом, наиболее частыми пищеводными жалобами курящих пациентов, страдающих ГЭРБ, были изжога, отрыжка воздухом, кислая отрыжка, болезненное глотание и боль в эпигастральной области (по

проекции мечевидного отростка), увеличение частоты которых соответствовало повышению интенсивности курения ( $r > 0,9$ ).

Жалобы на дисфагию и ощущение кома в горле возможно связаны с выраженностью эзофагита, а не с дисфункцией желудочно-кишечного тракта, возникающей на фоне табакокурения. Меньшую встречаемость эрозий в ротовой полости при увеличении количества выкуренных сигарет в день можно объяснить дубящим воздействием табачного дыма на слизистую оболочку ротовой полости.

### **3.2 КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЭЗОФАГИТА У КУРЯЩИХ ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ ГЭРБ**

Для оценки эндоскопических и морфологических особенностей поражения слизистой оболочки пищевода у курящих пациентов, страдающих ГЭРБ, всем пациентам, включенным в исследование, проводилась эзофагогастродуоденоскопия до начала терапии со взятием биоптатов СО пищевода для морфологического исследования и через два месяца, так как процесс эпителизации эрозий СО пищевода происходит не ранее 4-8 недель от начала лечения. Взятие биопсийного материала осуществляли по 4-квadrантному методу на 2 см выше Z-линии и из любого патологически измененного участка слизистой, включая эрозии, язвы, узловые изменения или стриктуры. В случае обнаружения участка, подозрительного на пищевод Баррета биопсия проводилась через каждые 2 см сегмента ПБ. Эндоскопические изменения оценивались по рекомендациям Монреальского консенсуса [184], а эрозивные формы по Лос-Анджелеской классификации [144, 167].

У большинства пациентов (54,8%) – как курящих, так и не курящих была выявлена эндоскопически негативная форма ГЭРБ (НЭРБ), что соответствует ранее проведенным исследованиям [18, 169, 184]. Однако, в группе не курящих пациентов НЭРБ встречался несколько чаще (60%), чем у курящих (52,4%).

Был проведен корреляционный анализ частоты встречаемости НЭРБ с индексом курильщика, который выявил их весьма высокую обратная связь ( $r = -0,99$ ) – при большом стаже курения и количестве выкуренных сигарет в день НЭРБ встречалась реже. Данное наблюдение свидетельствует о негативной роли никотина в этиопатогенезе ГЭРБ, и повышенном риске возникновения эрозивных форм эзофагита у курильщиков. Тяжелые формы эрозивного эзофагита (С, D) встречались только в группах курящих пациентов. Корреляционный анализ частоты встречаемости степени эзофагита с индексом курильщика показал заметную обратную связь со стадией А ( $r = -0,62$ ), умеренную прямую связь со стадией В ( $r = 0,4$ ), заметную прямую связь со стадией С ( $r = 0,66$ ). Со стадией D корреляционной связи не было выявлено. Обратную связь индекса курильщика со стадией А можно объяснить уменьшением количества легких форм эрозивного эзофагита с увеличением индекса курильщика за счет увеличения количества пациентов с тяжелыми формами. Корреляционный анализ частоты встречаемости пищевода Барретта с индексом курильщика показал высокую прямую связь ( $r = 0,88$ ) (таблица 12).

Таблица 12. Корреляционный анализ индекса курильщика с частотой встречаемости эндоскопических проявлений ГЭРБ

ГЭРБ		НЭРБ	ЭРБ				Пищевод Барретта	
			Лос-Анджелесская классификация 2002 (стадия)					
			А	В	С	Д		
		n %						
Не курящие (n=40)		24 (60)	12 (30)	3 (7,5)	0	0	1 (2,5)	
Курящие (n=84)	Индекс курильщика у.е.	1-я группа (n=34) 6,02±0,45	20 (58,8)	10 (29,4)	3 (8,8)	1 (2,9)	0	0
		2-я группа (n=24) 14,5±0,7	13 (54,2)	5 (20,8)	4 (16,7)	1 (4,2)	1 (4,2)	0
		3-я группа (n=26) 38,2±2,4	11 (42,3)	7 (26,9)	3 (11,5)	1 (3,8)	0	4 (15,4)
	Корреляционный анализ (p<0,05)		r = -0,99	r = -0,62	r = 0,40	r = 0,66	r = 0	r = 0,88
	Общее (n=84)		44 (52,4)	22 (26,2)	10 (11,9)	3 (3,6)	1 (1,2)	4 (4,8)

Также был проведен корреляционный анализ интенсивности курения с частотой встречаемости эндоскопических проявлений ГЭРБ. При корреляционном анализе частоты встречаемости НЭРБ с интенсивностью курения выявлена весьма высокая обратная связь ( $r = -0,92$ ). Это может свидетельствовать о связи частоты возникновения эрозивных форм эзофагита как со стажем, так и с интенсивностью курения. По мере увеличения интенсивности курения уменьшалась встречаемость пациентов с эрозивным эзофагитом стадии А, за счет увеличения встречаемости пациентов со стадиями В, С, Д. Корреляционный анализ встречаемости степени

эрозивного эзофагита с количеством выкуренных сигарет в день показал весьма высокую обратную связь со стадией А ( $r = -0,98$ ), весьма высокую прямую связь со стадией В ( $r = 0,93$ ) и С ( $r = 0,91$ ) высокую прямую связь со стадией D ( $r = 0,83$ ), что подразумевает усугубление стадии эзофагита с увеличением количества выкуренных сигарет в день (таблица 13).

Таблица 13. Корреляционный анализ интенсивности курения с частотой встречаемости эндоскопических проявлений ГЭРБ

ГЭРБ		НЭРБ	ЭРБ				Пищевод Барретта	
			Лос-Анджелесская классификация 2002 (стадия)					
			А	В	С	D		
		n (%)						
Не курящие (n=40)		24 (60)	12 (30)	3 (7,5)	0	0	1 (2,5)	
Курящие (n=84)	Интенсивность курения сиг. в день	а (n=36) 6,8±0,32	20 (55,5)	10 (27,8)	4 (11,1)	1 (2,8)	0	1 (2,8)
		б (n=26) 15,7±0,3	13 (50)	7 (26,9)	3 (11,5)	1 (3,8)	0	2 (7,6)
		в (n=22) 26,6±0,4	11 (50)	5 (22,7)	3 (13,6)	1 (4,5)	1 (4,5)	1 (4,5)
	Корреляционный анализ (p<0,05)	r = -0,92	r = -0,98	r = 0,93	r = 0,91	r = 0,83	r = 0,55	
Общее (n=84)		44 (52,4)	22 (26,2)	10 (11,9)	3 (3,6)	1 (1,2)	4 (4,8)	

Корреляционный анализ частоты встречаемости пищевода Барретта с количеством выкуренных сигарет в день показал заметную прямую связь ( $r = 0,55$ ), но меньше чем с индексом курильщика ( $r = 0,88$ ). Можно предположить, что возникновение пищевода Барретта у курящих пациентов в большей степени связано со стажем, чем с интенсивностью курения.

Анализ эндоскопических проявлений ГЭРБ показал, что у курящих пациентов тяжелые формы эрозивного эзофагита (В, С, D степени) встречались чаще, чем у не курящих, а эндоскопическая картина пищевода Барретта у курящих пациентов наблюдалась в 2 раза чаще, чем у не курящих (рисунок 5).

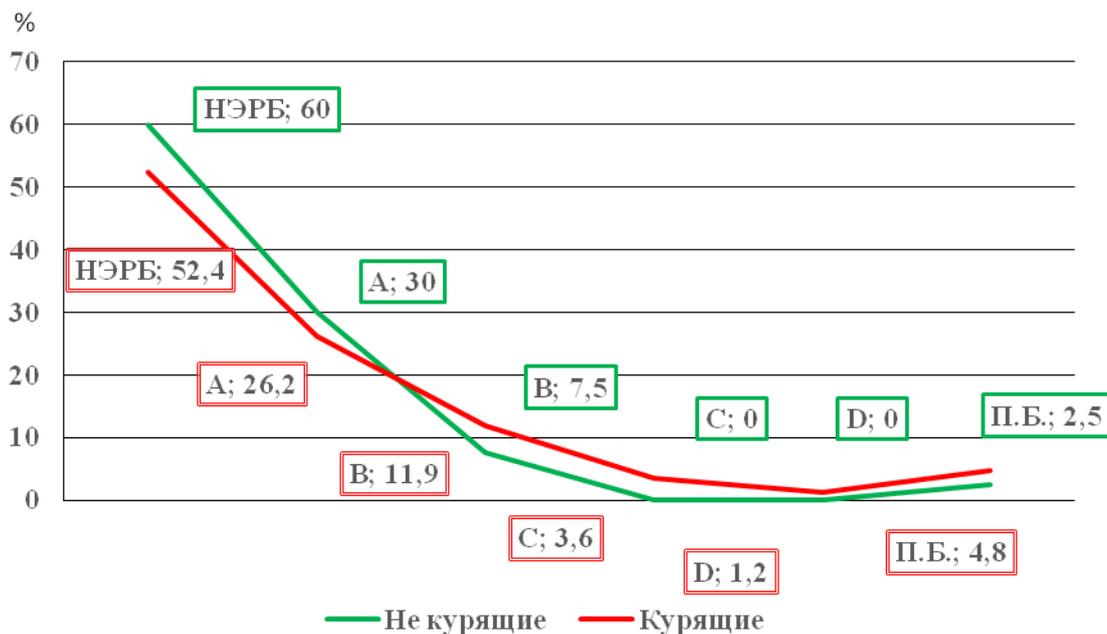


Рисунок 5. Встречаемость эндоскопических проявлений ГЭРБ у курящих и не курящих пациентов.

При анализе результатов ЭГДС через 2 месяца после начала терапии в группах курящих и не курящих пациентов с эрозивными формами эзофагитов выяснилось, что из 36 курящих пациентов эрозивные формы эзофагитов диагностировались у 6-и, из которых у пяти стадия А и у одного – стадия В. При этом из 18 пациентов группы А эрозии пищевода выявились у двух (стадия А), тогда как из такого же количества пациентов группы В – у четырех (стадии А и В).

В группе 15 не курящих пациентов с эрозивными формами рефлюкс эзофагита после курса терапии эрозии были выявлены всего у двоих, при чем в группе В результаты были лучше (рисунок 6).

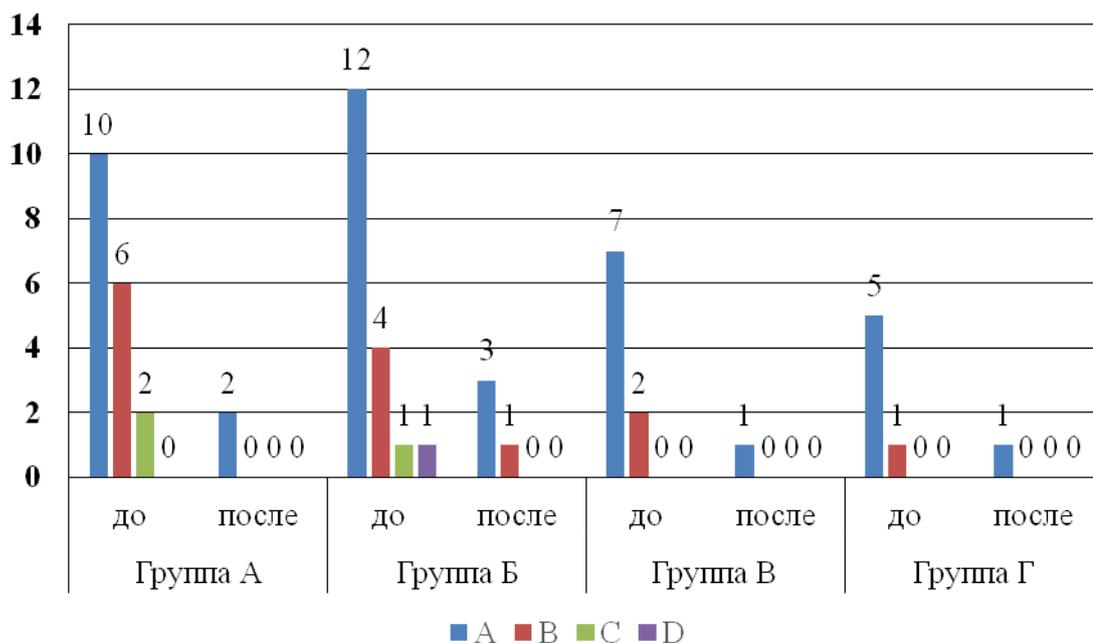


Рисунок 6. Динамика результатов ЭГДС в группах курящих и не курящих пациентов после 2-х месячной моно и комплексной терапии

Статистическая обработка результатов ЭГДС после двухмесячного курса терапии пациентов с эрозивными формами эзофагита выявила лучшую динамику в группах, принимающих комплексную терапию. Так  $\Delta$  в группах курящих и не курящих пациентов принимающих комплексную терапию составила 0,88, тогда как в группе курящих и не курящих пациентов, получающих монотерапию – 0,75 и 0,83 соответственно (таблица 14)

Таблица 14. Статистическая обработка результатов ЭГДС в группах пациентов, с эрозивными формами эзофагита после курса двухмесячной терапии.

Пациенты	Стадия эрозивного эзофагита	Принимающие комплексную терапию	Принимающие монотерапию
курящие	А-В	$\Delta = 0,88$	$\Delta = 0,75$
	С-D	$\Delta = 1$	$\Delta = 1$
не курящие	А-В	$\Delta = 0,88$	$\Delta = 0,83$
	С-D	$\Delta = 0$	$\Delta = 0$

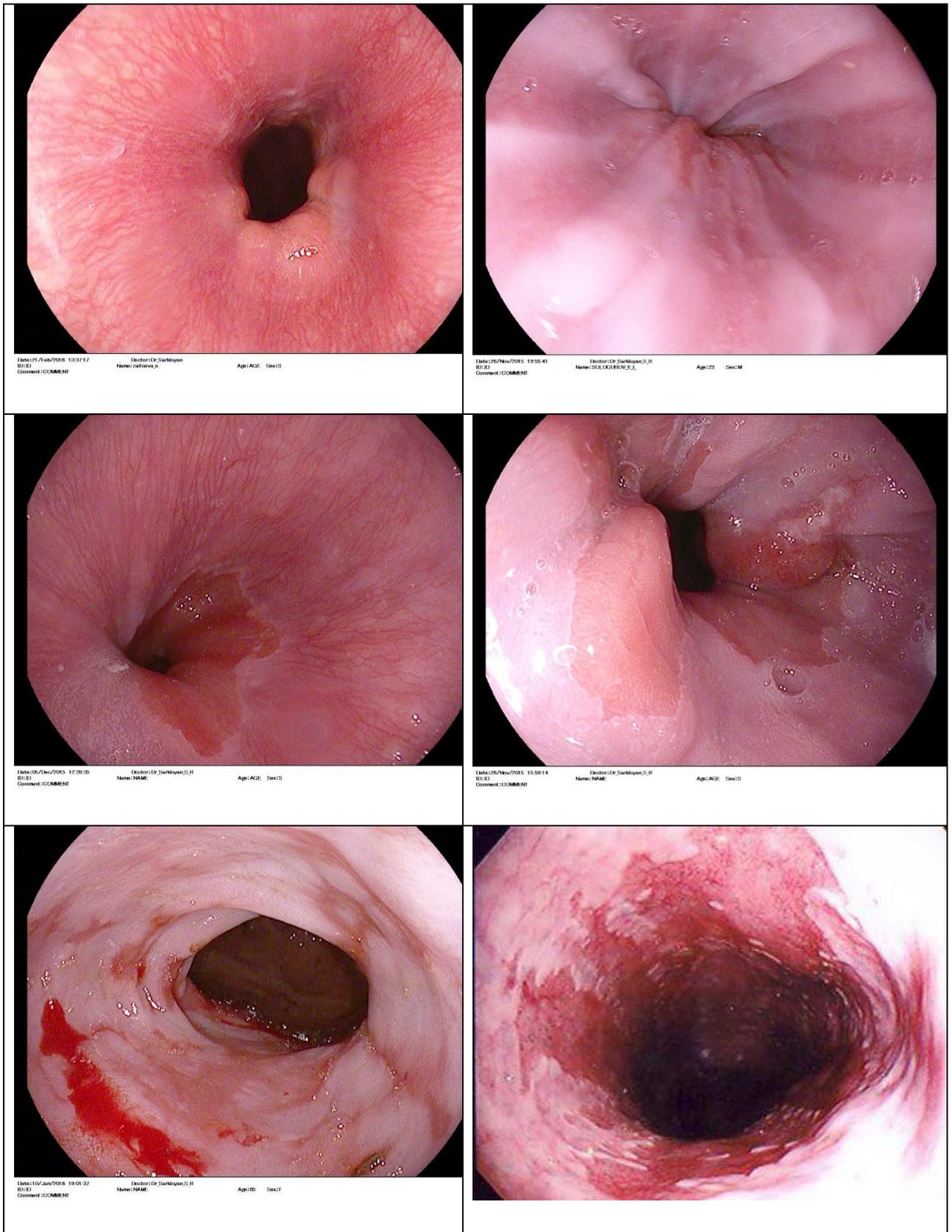


Рисунок 7. Эндоскопическая картина ГЭРБ у курящих пациентов

Интенсивность курения усугубляла как клиническую, так и эндоскопическую картину ГЭРБ.

Табакокурение способствовало возникновению эрозивных форм эзофагита, усугубляя его степень тяжести. Пищевод Барретта чаще встречается у курящих пациентов и в большей мере связан со стажем, а не с интенсивностью курения.

Для выявления инфекции *H. pylori* применялся биохимический метод определения уреазной активности в биоптате желудка, полученном при ЭГДС. Использовался экспресс тест Biohit *H. pylori*, имеющий 100% чувствительность, 93% специфичность и точность 96%.

Экспресс тест был положительным у 55,9% курящих и 52,5% не курящих пациентов, страдающих ГЭРБ, что соответствовало данным литературных источников. Статистически значимой разницы встречаемости *H. pylori*-инфекции в группах курящих и не курящих пациентов не было выявлено (таблица 3.10).

Таблица 15. Результаты выявления инфекции *H. pylori* с помощью уреазного экспресс теста

Результат	Курящие (n=84) n (%)	Не курящие (n=40) n (%)	СЗ $p \leq 0,05$
положительный	47 (55,9)	21 (52,5)	$\chi^2 = 0,13$
отрицательный	37 (44,1)	19 (47,5)	

**Примечание** критическое значение критерия  $\chi^2$ -Пирсона для данной выборки составляет 3,841, при уровне значимости  $p \leq 0,05$

### 3.3 ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЯ КИСЛОТОПРОДУКЦИИ У КУРЯЩИХ ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ ГЭРБ

После ЭГДС 88 пациентов было обследовано с помощью тестовой панели «Гастропанель», из которых 57 курящих (30 пациентов с эндоскопически негативной формой, 27 – с эндоскопически позитивной

формой) и 31 не курящих (19 – с эндоскопически негативная форма, 12 – с эндоскопически позитивной формой). Исследование проводилось по стандартной методике до начала терапии. Результаты исследования показали, что в группе курящих пациентов с диагностированной эрозивной формой РЭ наблюдался статистически значимый низкий уровень Гастрин 17, тогда как разница остальных параметров статистической значимости не имела. Необходимо отметить, что после белковой стимуляции средний уровень Гастрин 17 повышался более чем на 5 пмоль/л, указывая на отсутствие атрофического гастрита (табл. 16).

Таблица 16. Результаты исследования пациентов с эрозивной формой РЭ с помощью тестовой панели «Гастропанель»

N	Параметр	Курящие пациенты (n=27)	Не курящие пациенты (n=12)	СЗ $p \leq 0,05$	Референтные пределы
1	Гастрин 17 (базальный уровень), пмоль/л	0,32±0,08	0,68±0,1	t = 2,81 $p \leq 0,05$	1.0 – 10.0
2	Гастрин 17 (стимулированный), пмоль/л	14,4±2,4	11,2±2,1	t = 1,0 $p \leq 0,05$	5.0 – 30.0
3	Антитела (IgG) к H. Pylori, EIU	34,5±3,8	32,5±3,4	t = 0,39 $p \leq 0,05$	До 29.9
4	Пепсиноген I, мкг/л	94,6±10,1	101,4±11,8	t = 0,32 $p \leq 0,05$	30.0 – 165.0
5	Пепсиноген II, мкг/л	9,3±2,1	10,8±2,4	t = 0,47 $p \leq 0,05$	3.0 – 15.0
6	PGI/PGII	10,2	9,4		Более 3

**Примечание:** критическое значение t-критерия Стьюдента для данной выборки = 2,026, при уровне значимости  $p \leq 0,05$

При анализе результатов исследования пациентов с эндоскопически негативной формой ГЭРБ, выяснилось, что средние значения базального

уровня Гастрин 17 как у курящих, так и у не курящих пациентов находились в референтных пределах. У курящих пациентов эти значения были статистически значимо ниже и находились ближе к нижнему референтному пределу, что указывало на повышенный риск возникновения эрозивного РЭ у пациентов данной группы (таблица 17). Статистически значимой разницы остальных параметров у курящих и не курящих пациентов не было выявлено.

Таблица 17 Результаты исследования пациентов с не эрозивной формой РЭ с помощью тестовой панели «Гастропанель»

N	Параметр	Курящие пациенты (n=30)	Не курящие пациенты (n=19)	СЗ $p \leq 0,05$	Референтные пределы
1	Гастрин 17 (базальный уровень), пмоль/л	1,9±0,4	4,1±0,5	t = 3,44 p ≤ 0,05	1.0 – 10.0
2	Гастрин 17 (стимулированный), пмоль/л	9,3±1,4	10,1±1,7	t = 0,36 p ≤ 0,05	5.0 – 30.0
3	Антитела (Ig G) к H. Pylori, ЕIU	33,2±4,7	34,4±3,9	t = 0,2 p ≤ 0,05	До 29.9
4	Пепсиноген I, мкг/л	78,8±9,9	88,4±5,8	t = 0,84 p ≤ 0,05	30.0 – 165.0
5	Пепсиноген II, мкг/л	8,3±1,3	9,8±2,1	t = 0,61 p ≤ 0,05	3.0 – 15.0
6	PG I/PG II	9,5	9,0		Более 3

**Примечание:** критическое значение t-критерия Стьюдента для данной выборки = 2,013, при уровне значимости  $p \leq 0,05$

Динамика уровня стимулированного Гастрин 17 у курящих пациентов с ЭРБ оказалось в 2 раза больше, чем у пациентов с НЭРБ, а у не курящих пациентов с ЭРБ в 1,75 раз больше, чем у пациентов с НЭРБ. При этом в группе пациентов с эрозивным РЭ уровень стимулированного

Гастрин 17 у курильщиков повысился на 33% больше, а в группе с эндоскопически негативной формой ГЭРБ – на 23%, чем у не курящих пациентов (рисунок 8).

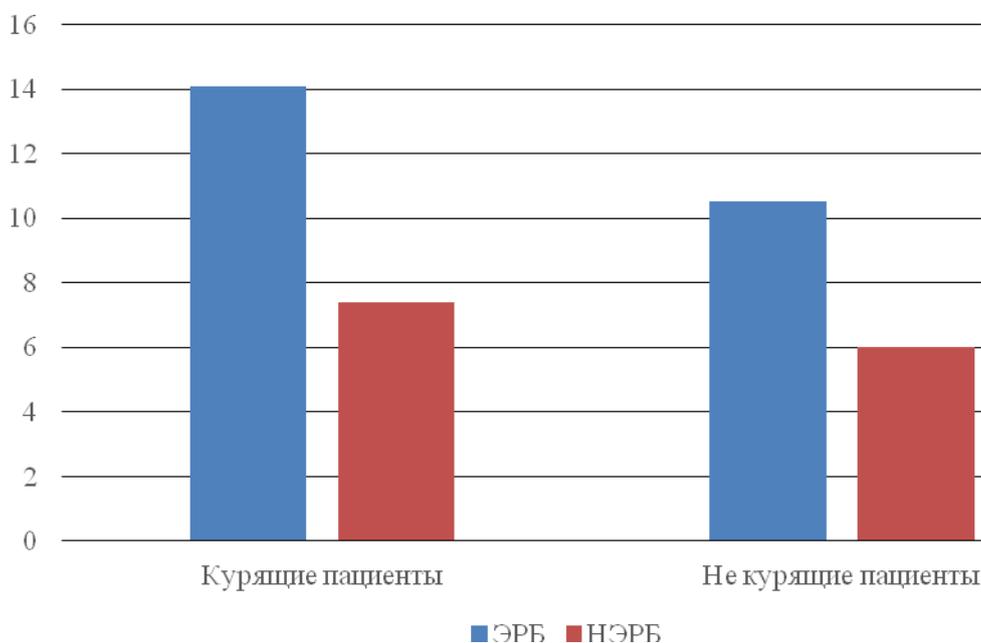


Рисунок 8. Динамика изменения уровня стимулированного Гастрин 17 в группах с эндоскопически негативной и позитивной формами ГЭРБ

Для выявления влияния интенсивности курения на уровень желудочной кислотности проведен корреляционный анализ средних значений количеств выкуренных сигарет в день с уровнем базального и стимулированного Гастрин 17 в группе пациентов с эндоскопически негативной формой ГЭРБ. Как видно из таблицы у четверых пациентов группы, выкуривающих более 20 сигарет в день уровень базального Гастрин 17 находился ниже референтного предела. Выявлена весьма высокая отрицательная корреляционная связь интенсивности курения с базальным уровнем Гастрин 17 – увеличение интенсивности курения способствовало уменьшению уровня Гастрин 17 (повышению кислотности). Это возможно связано с уменьшением количества выделяемой слюны при табакокурении и

соответственно ослаблением ее нейтрализующего действия на желудочный сок (таблица 18)

Таблица 18. Анализ корреляционной связи интенсивности курения и уровня Гастрин 17 до и после стимуляции

N	Параметр	Референтные пределы	Интенсивность курения			Корреляционный анализ $p \leq 0,05$
			6,7±0,36 (n=11)	15,4±0,32 (n=10)	26.4±0.42 (n=9)	
1	Гастрин 17 (базальный уровень), пмоль/л	1.0 – 10.0	2,9±0,4	1,8±0,3	1,0±0,2	$r = -0,99$
2	Гастрин 17 (стимулированный) пмоль/л	5.0 – 30.0	6,1±0,6	9,5±1,2	12,7±1,3	$r = 0,99$

### 3.4 РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ТРИМЕБУТИНА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ КУРЯЩИХ ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ ГЭРБ

До начала терапии у курящих пациентов количество жалоб было больше, чем у не курящих. Изменения количества жалоб на изжогу, кислую отрыжку, затрудненное глотание, болезненное глотание, боль в эпигастральной области, кашель, боль за грудиной, охриплость голоса, слюнотечение, эрозии и рвоту у курящих и не курящих пациентов после комплексной терапии были примерно одинаковыми. Применение тримебутина в комплексной терапии в группах существенно уменьшало жалобы на дисфагию, отрыжку воздухом, ощущение кома в горле, тошноту, вздутие живота, одышку в положении лежа.

Соотношение жалоб в обеих группах курящих пациентов до начала терапии было сопоставимо. Через 1 месяц, после начала терапии в обеих группах отмечалось уменьшение жалоб.

Таблица 19 Изменение жалоб курящих пациентов, принимающих комплексную терапию

Жалобы	Группа А (n=44) %						
	до начала терапии	через 1 месяц терапии	<u>до</u> после	СЗ	через 6 месяцев терапии	<u>до</u> после	СЗ
Дисфагия	36,4	11,3	3,22↓	$t_1=3,7$ $p \leq 0,05$	6,8	5,35↓	$t_2=4,1$ $p \leq 0,05$
Отрыжка воздухом	75	29,5	2,54↓	$t_1=5,9$ $p \leq 0,05$	13,6	5,5↓	$t_2=8,1$ $p \leq 0,05$
Ощущение кома в горле	52,3	25	2,1↓	$t_1=3,9$ $p \leq 0,05$	15,9	3,3↓	$t_2=4,9$ $p \leq 0,05$
Тошнота	45,5	13,6	3,35↓	$t_1=4,4$ $p \leq 0,05$	6,8	6,7↓	$t_2=5,1$ $p \leq 0,05$
Вздутие живота	65,9	20,5	3,2↓	$t_1=5,9$ $p \leq 0,05$	6,8	9,7↓	$t_2=7,8$ $p \leq 0,05$
Одышка в положении лежа	40,9	18,2	2,25↓	$t_1=3,5$ $p \leq 0,05$	9,1	4,5↓	$t_2=4,4$ $p \leq 0,05$

**Примечание:** критическое значение  $t_1$ -критерия Стьюдента для данной выборки=2,018, при уровне значимости  $p \leq 0,05$ ; критическое значение  $t_2$ -критерия Стьюдента= 2,018, при уровне значимости  $p \leq 0,05$

В группе курящих пациентов, принимающих комплексную терапию, через 1 месяц после нее наблюдалось статистически значимое уменьшение количества предъявляемых жалоб. Больше всего уменьшились жалобы на

тошноту, дисфагию и вздутие живота – более чем в 3 раза. Через 6 месяцев после начала лечения, на фоне поддерживающей терапии отмечалось еще большее уменьшение количества пациентов, предъявляющих жалобы. Так количество пациентов, предъявляющих жалобы на вздутие живота и отрыжку воздухом уменьшилось почти в восемь раз (таблица 19).

Таблица 20. Изменение жалоб курящих пациентов, принимающих монотерапию %

Жалобы	Группа Б (n=40) %						
	до начала терапии	через 1 месяц терапии	$\frac{\text{до}}{\text{после}}$	СЗ	через 6 месяцев терапии	$\frac{\text{до}}{\text{после}}$	СЗ
Дисфагия	35	20	1,75↓	$t_1=2,5$ $p \leq 0,05$	12,5	2,8↓	$t_2=3,3$ $p \leq 0,05$
Отрыжка воздухом	75	42,5	1,76↓	$t_1=4,3$ $p \leq 0,05$	27,5	2,73↓	$t_2=5,8$ $p \leq 0,05$
Ощущение кома в горле	52,5	35	1,5↓	$t_1=2,8$ $p \leq 0,05$	25	2,1↓	$t_2=3,8$ $p \leq 0,05$
Тошнота	45	25	1,8↓	$t_1=3,1$ $p \leq 0,05$	15	3↓	$t_2=4,0$ $p \leq 0,05$
Вздутие живота	67,5	52,5	1,3↓	$t_1=2,6$ $p \leq 0,05$	35	1,93↓	$t_2=4,2$ $p \leq 0,05$
Одышка в положении лежа	42,5	35	1,2↓	$t_1=1,7$ ( $p > 0,05$ )	22,5	1,9↓	$t_2=3,1$ $p \leq 0,05$

При  $p \leq 0,05$  критическое значение  $t_1$ -критерия Стьюдента составляет 2,023

При  $p \leq 0,05$  критическое значение  $t_2$ -критерия Стьюдента составляет 2,023

В группе курящих пациентов, принимающих монотерапию, через 1 месяц после лечения также наблюдалось статистически значимое

уменьшение количества пациентов со всеми жалобами, кроме жалобы на одышку в положении лежа. Больше всего уменьшилось количество пациентов с жалобами на тошноту, дисфагию и отрыжку воздухом ( $\approx 1,8$  раз). Через 6 месяцев после начала лечения, на фоне поддерживающей терапии отмечалось еще большее уменьшение количества пациентов, предъявляющих жалобы. Количество пациентов, предъявляющих жалобы на отрыжку воздухом, вздутие живота и тошноту уменьшилось более чем в 4 раза (таблица 20).

Однако, изменения жалоб, через 1 месяц после начала терапии, в группе курящих пациентов, принимающих комплексную терапию оказались лучше, чем в группе курящих пациентов, принимающих монотерапию, что возможно связано с положительным влиянием тримебутина на эвакуаторную функцию желудка, которая при табакокурении ухудшается [68, 134, 136]. Так, в группе курящих пациентов, принимающих комплексную терапию изменение жалоб на вздутие живота превышало результаты группы курящих пациентов, принимающих монотерапию в 2,5 раза, одышку в положении лежа, дисфагию и тошноту более чем в 1,8 раз, а на отрыжку воздухом и ощущение кома в горле почти в 1,5 раз (рисунок 9).

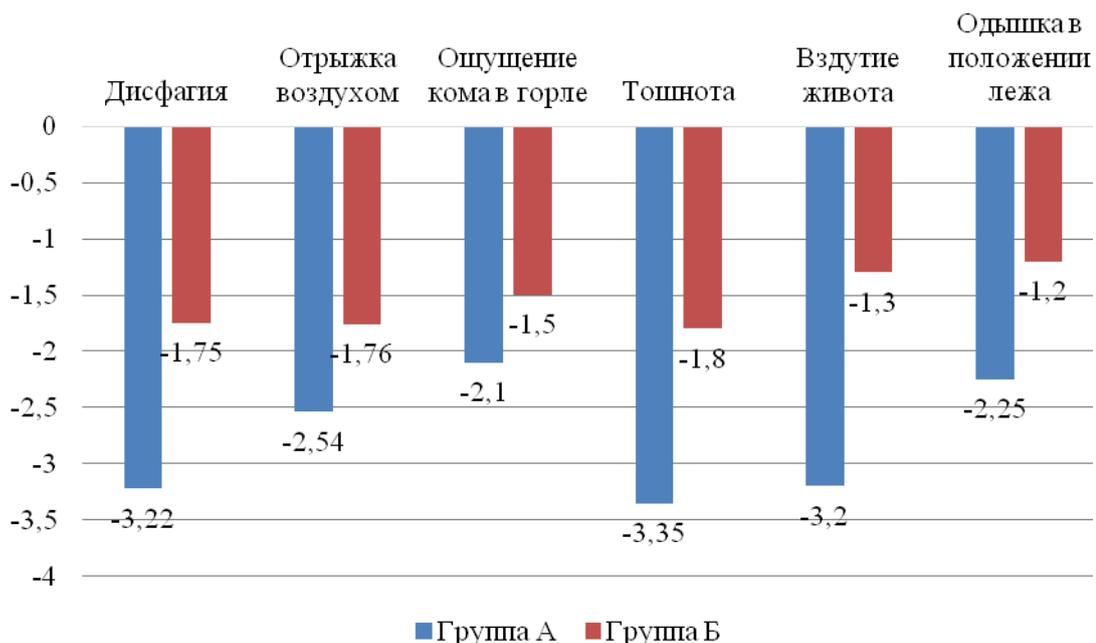


Рис. 3.7 Изменения жалоб в группах А и Б через 1 месяц терапии ( $p < 0,05$ )

При сравнительной оценке предъявляемых жалоб в группах курящих пациентов, принимающих комплексную и монотерапию, через 6 месяцев от начала терапии, выяснилось, что курящие пациенты, принимающие комплексную терапию предъявляли существенно меньше жалоб, чем курящие пациенты, принимающие монотерапию. Так в группе курящих пациентов, принимающих комплексную терапию жалобы на вздутие живота встречались реже в 5 раз, на отрыжку воздухом, тошноту, одышку в положении лежа более чем в 2 раза, на дисфагию и ощущение кома в горле на 1,9 и 1,6 раз соответственно (рисунок 10).

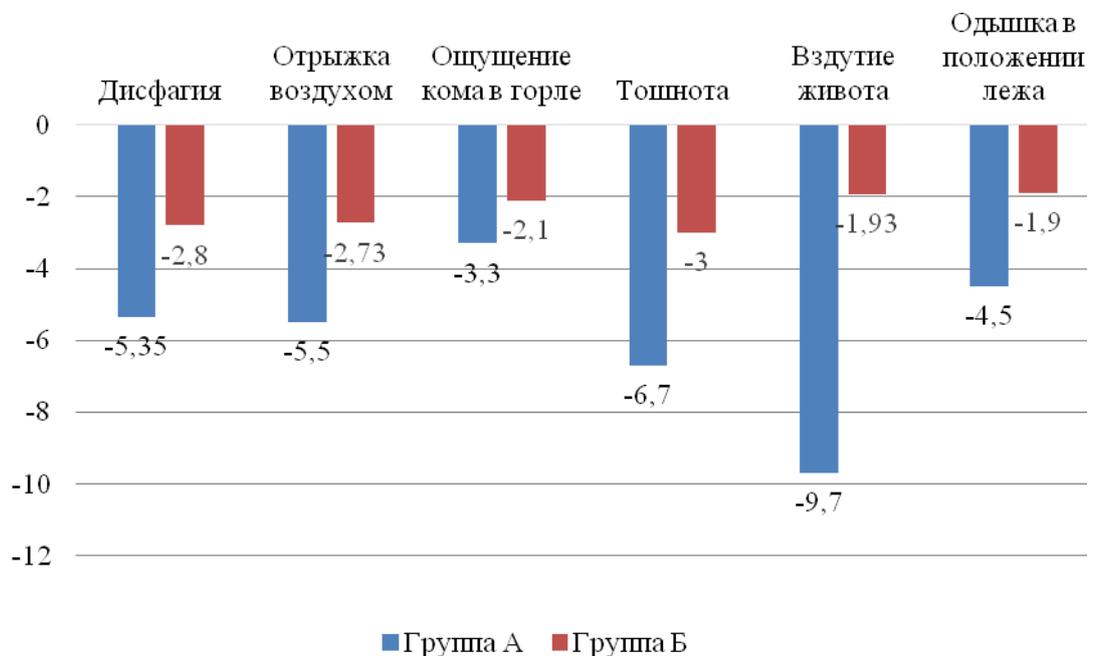


Рисунок 10. Изменения жалоб в группах А и Б через 6 месяцев терапии  
( $p \leq 0,05$ )

Через 1 месяц после начала терапии в группе не курящих, принимающих комплексную терапию также наблюдалось статистически значимое уменьшение количества пациентов с жалобами на отрыжку воздухом, ощущение кома в горле, тошноту и вздутие живота. Несмотря на то, что жалобы на дисфагию уменьшились в 2 раза, а на одышку в положении лежа в 1,7 раз, статистически значимой разницы в изменениях не было

выявлено. Количество пациентов с жалобами на отрыжку воздухом, ощущение кома в горле, тошноту и вздутие живота уменьшилось в 2-3 раза. После шестимесячной комплексной терапии отмечалось еще большее уменьшение количества пациентов с вышеуказанными жалобами (табл. 21).

Таблица 21. Динамика жалоб не курящих пациентов, принимающих комплексную терапию

Жалобы	Группа В (n=20) %						
	до начала терапии	через 1 месяц терапии	<u>до</u> после	СЗ	через 6 месяцев терапии	<u>до</u> после	СЗ
Дисфагия	20	10	2↓	$t_1=1,4$ $p>0,05$	5	4↓	$t_2=1,8$ $p>0,05$
Отрыжка воздухом	55	25	2,2↓	$t_1=2,8$ $p\leq 0,05$	10	5,5↓	$t_2=3,8$ $p\leq 0,05$
Ощущение кома в горле	40	20	2,0↓	$t_1=2,1$ $p\leq 0,05$	15	2,7↓	$t_2=2,5$ $p\leq 0,05$
Тошнота	30	10	3↓	$t_1=2,1$ $p\leq 0,05$	5	6↓	$t_2=2,5$ $p\leq 0,05$
Вздутие живота	45	20	2,25↓	$t_1=2,4$ $p\leq 0,05$	5	9↓	$t_2=2,4$ $p\leq 0,05$
Одышка в положении лежа	25	15	1,7↓	$t_1=1,4$ $p>0,05$	5	5↓	$t_2=2,1$ $p\leq 0,05$

**Примечание:** критическое значение  $t_1$ -критерия Стьюдента для данной выборки составляет 2,093; критическое значение  $t_2$ -критерия Стьюдента составляет 2,093, при уровне значимости  $p\leq 0,05$

В группе не курящих пациентов, принимающих монотерапию, статистически значимо уменьшилось количество пациентов с жалобами на отрыжку воздухом, ощущение кома в горле, тошноту и вздутие живота (в 1,7

– 2,3 раз). Через 6 месяцев, после лечения количество пациентов, предъявляющих жалоб стало еще меньше (таблица 22).

Таблица 22. Динамика жалоб не курящих пациентов, принимающих монотерапию

Жалобы	Группа Г (n=20) %						
	до начала терапии	через 1 месяц терапии	<u>до</u> <u>после</u>	СЗ	через 6 месяцев терапии	<u>до</u> <u>после</u>	СЗ
Дисфагия	20	15	1,25↓	$t_1=1,0$ $p>0,05$	10	2↓	$t_2=1,4$ $p>0,05$
Отрыжка воздухом	55	30	1,83↓	$t_1=2,5$ $p\leq 0,05$	20	2,75↓	$t_2=3,1$ $p\leq 0,05$
Ощущение кома в горле	45	25	1,8↓	$t_1=2,1$ $p\leq 0,05$	20	2,25↓	$t_2=2,5$ $p\leq 0,05$
Тошнота	35	15	2,3↓	$t_1=2,1$ $p\leq 0,05$	10	3,5↓	$t_2=2,4$ $p\leq 0,05$
Вздутие живота	50	30	1,7↓	$t_1=2,1$ $p\leq 0,05$	20	2,5↓	$t_2=2,7$ $p\leq 0,05$
Одышка в положении лежа	25	20	1,25↓	$t_1=1,0$ $p>0,05$	10	2,5↓	$t_2=1,7$ $p>0,05$

**Примечание:** критическое значение  $t_1$ -критерия Стьюдента составляет 2,093; критическое значение  $t_2$ -критерия Стьюдента составляет 2,093, при уровне значимости  $p\leq 0,05$

Сравнительный анализ динамики жалоб в группах не курящих пациентов через 1 месяц лечения определил, что в группе пациентов, принимающих комплексную терапию результаты были лучше. Так не курящие пациенты, принимающие комплексную терапию предъявляли в 1,1 –

1,6 раз меньше жалоб, чем пациенты, принимающие монотерапию (рисунок 11).

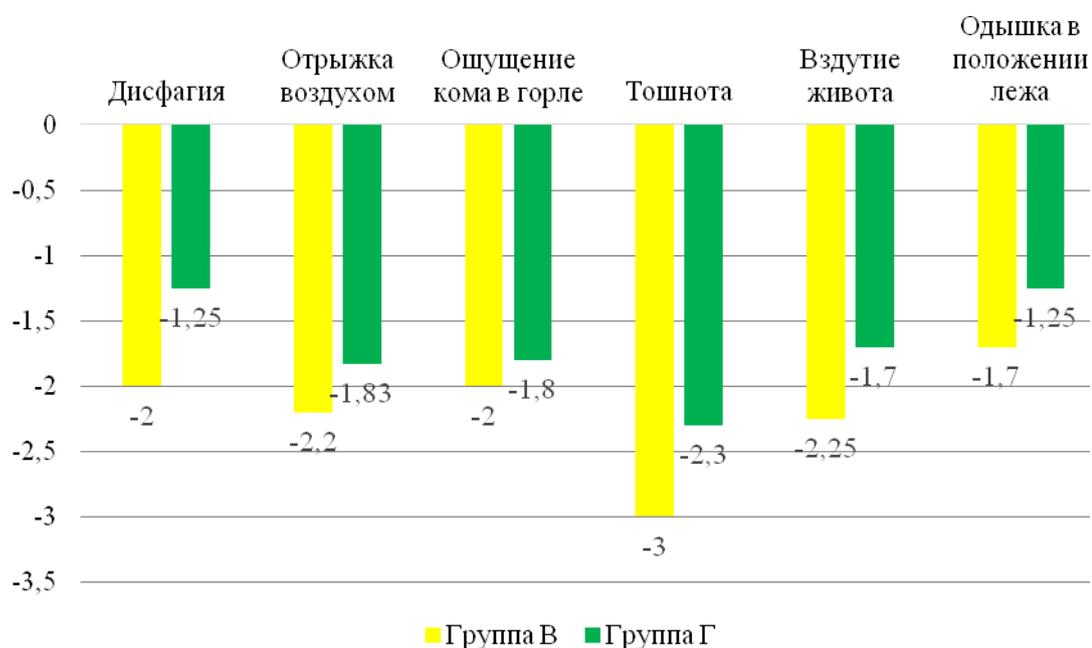


Рисунок 11. Изменения жалоб в группах В и Г через 1 месяц терапии

При сравнении результатов шестимесячной терапии в группах не курящих пациентов выяснилось, что в группе не курящих пациентов, принимающих комплексную терапию жалобы на дисфагию, отрыжку воздухом, вздутие живота и одышку в положении лежа в 2 и более раз наблюдались реже, чем в группе не курящих пациентов, принимающих монотерапию (рисунок 12).

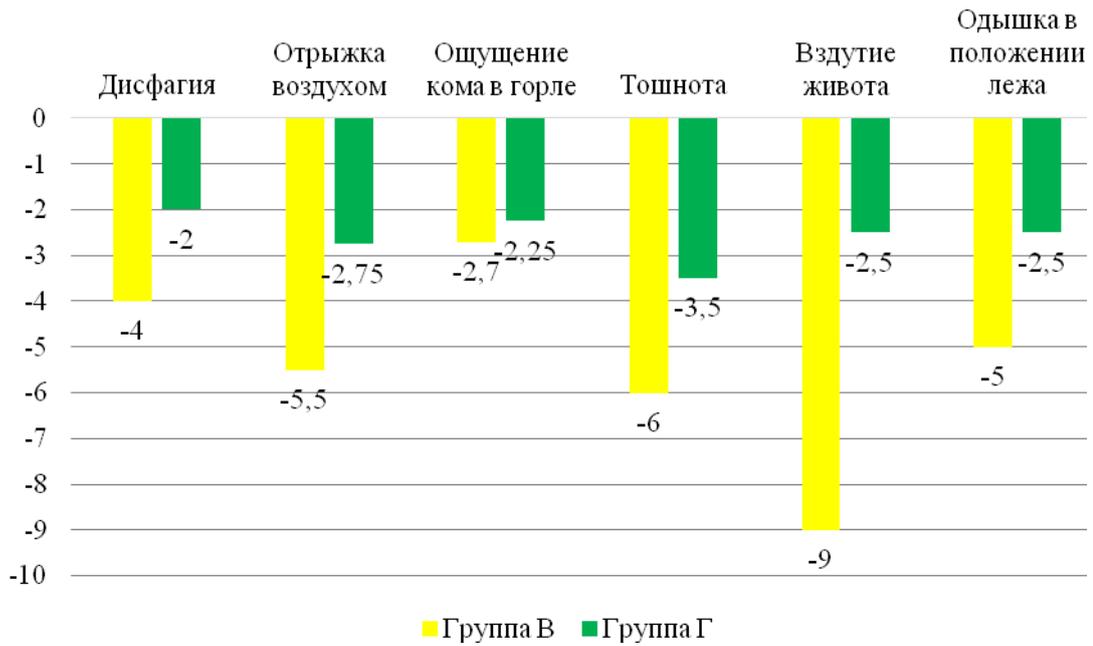


Рисунок 12. Изменения жалоб в группах В и Г через 6 месяцев терапии

Для выявления эффективности применения тримебутина у курящих пациентов были проанализированы результаты комплексной терапии в группах курящих и не курящих пациентов. Определилось, что динамика жалоб курящих пациентов была лучше, чем у не курящих пациентов. Так соотношение жалоб в группе курящих пациентов после курса месячной терапии было в среднем на 20% больше, чем в группе не курящих пациентов (рисунок 13). Значительное уменьшение количества жалоб в группе курящих по сравнению с жалобами не курящих через месяц от начала комплексной терапии свидетельствует о выраженной эффективности применения тримебутина у курящих пациентов.

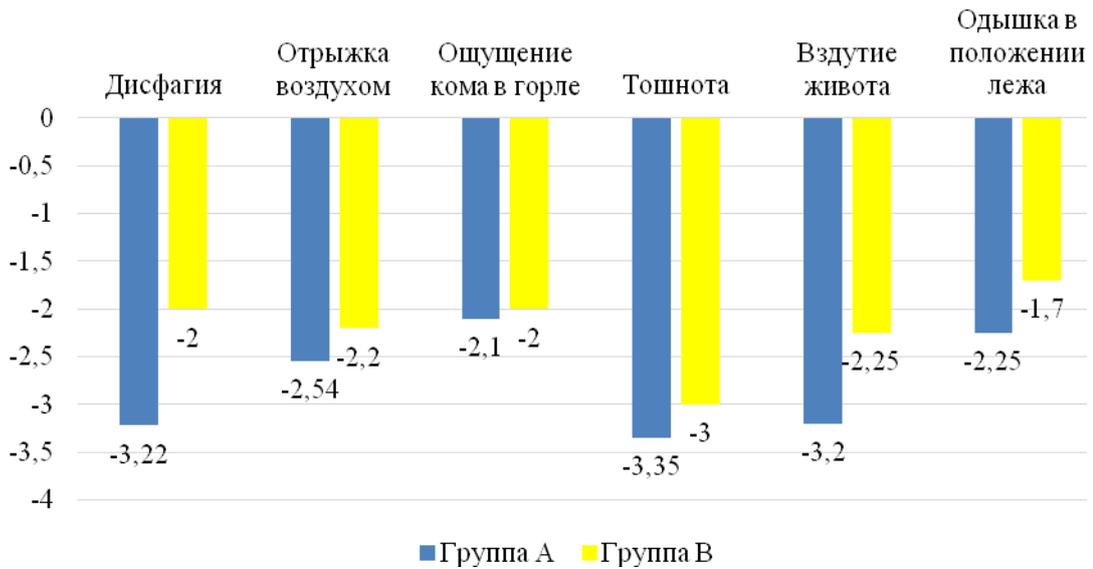


Рисунок 13. Изменения жалоб в группах А и В через 1 месяц терапии

При аналогичном анализе через 6 месяцев терапии разница в динамике жалоб в группах уменьшилась, что свидетельствует о целесообразности применения тримебутина у курящих пациентов, для быстрого купирования функциональных жалоб (рисунок 14).

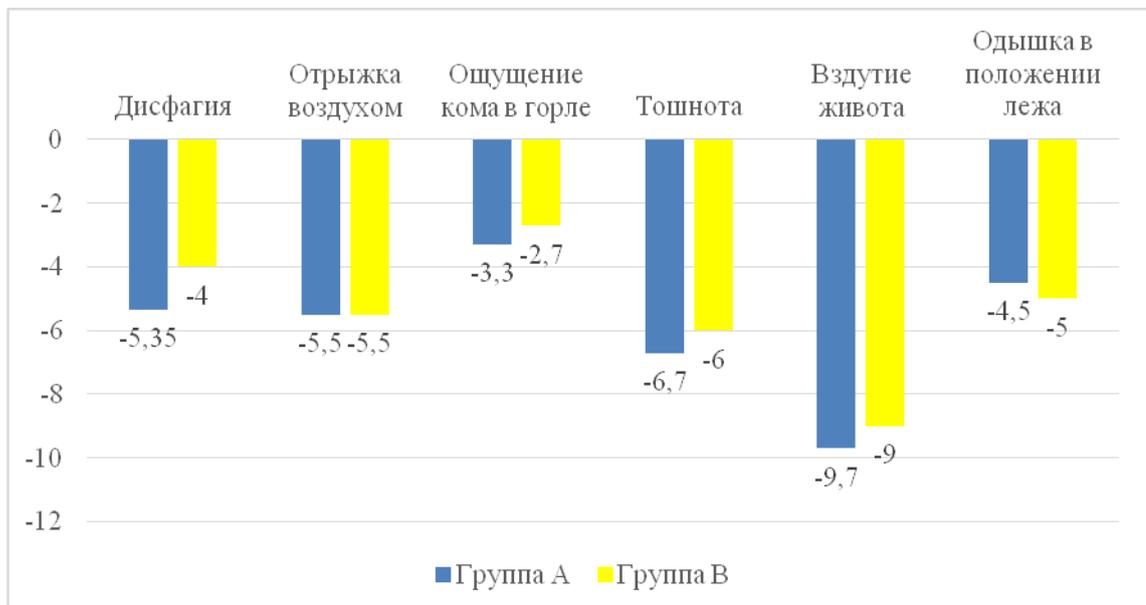


Рисунок 14. Изменения жалоб в группах А и В через 6 месяцев терапии

Суточное мониторирование внутрипищеводного рН было выполнено у 78 пациентов (52 курящих и 26 не курящих) до и через 1 месяц после начала

терапии. На фоне терапии в обеих группах курящих пациентов результаты суточной рН-метрии пищевода достоверно улучшились. После лечения общий процент времени  $pH \leq 4$  в обеих группах находился в пределах нормы, число эпизодов ГЭР сократилось в обеих группах, однако в группе курящих пациентов, принимающих комплексную терапию, результаты оказались значимо лучше. Число ГЭР длительностью более 5 мин, самый длительный ГЭР и обобщенный показатель De Meester в группе курящих пациентов, принимающих комплексную терапию оказались в пределах нормы, в отличие от группы курящих пациентов, принимающих монотерапию (таблица 23).

Таблица 23. Результаты показателей суточной рН-метрии пищевода у курящих пациентов, страдающих ГЭРБ на фоне комплексной и монотерапии  $M \pm m$  ( $p < 0,05$ )

Показатель суточной рН-метрии пищевода	Норма	До начала терапии (n=52)	СЗ	Группа А (n=27)	СЗ	Группа Б (n=25)	СЗ
				через 1 месяц после терапии		через 1 месяц после терапии	
Общий % времени $pH \leq 4$	$\leq 4,5$	$19,4 \pm 2,1$	$t_1=7,8$	$2,8 \pm 0,31$	$t_2=6,9$	$4,4 \pm 0,52$	$t_3=2,6$
Число эпизодов ГЭР	$\leq 46,9$	$92,5 \pm 7,5$	$t_1=4,3$	$52 \pm 5,6$	$t_2=2,4$	$69 \pm 6,1$	$t_3=2,1$
Число ГЭР длительностью более 5 минут	$\leq 3,5$	$7,6 \pm 0,66$	$t_1=7,1$	$2,3 \pm 0,35$	$t_2=4,7$	$3,6 \pm 0,52$	$t_3=2,1$
Самый длительный ГЭР, мин	$\leq 19:48$ (19,8)	$45,2 \pm 4,8$	$t_1=6,3$	$14,2 \pm 1,2$	$t_2=4,4$	$21,8 \pm 2,3$	$t_3=2,9$
Обобщенный показатель DeMeester, у.е.	$\leq 14,72$	$43,3 \pm 5,1$	$t_1=6,1$	$11,7 \pm 0,97$	$t_2=5,0$	$16,3 \pm 1,8$	$t_3=2,3$

**Примечание:** критическое значение  $t_1$ -критерия Стьюдента для данной выборки = 1,992; критическое значение  $t_2$ -критерия Стьюдента для данной выборки = 1,993; критическое значение  $t_3$ -критерия Стьюдента для данной выборки = 2,009, при уровне значимости  $p \leq 0,05$

Все исследуемые параметры суточной рН-метрии в группах не курящих пациентов, принимающих комплексную и монотерапию достоверно показали улучшение после терапии и оказались в пределах нормы, кроме числа эпизодов ГЭР в группе не курящих пациентов, принимающих монотерапию. После лечения разница средних результатов общего процента времени  $pH \leq 4$  в группах не курящих пациентов не были значимы. Разница средних показателей остальных результатов в группах не курящих пациентов оказалась значимой, однако меньше, чем в группах курящих пациентов (таблица 24).

Таблица 24. Результаты показателей суточной рН-метрии пищевода у не курящих пациентов, страдающих ГЭРБ на фоне комплексной и монотерапии,

$M \pm m$

Показатель суточной рН-метрии пищевода	Норма	до начала терапии (n=26)	СЗ	Группа В (n=14)	СЗ	Группа Г (n=12)	СЗ
				через 1 месяц после терапии		через 1 месяц после терапии	
Общий % времени $pH \leq 4$	$\leq 4,5$	$16,2 \pm 1,4$	$t_1=9,3$	$3 \pm 0,22$	$t_2=8,6$	$3,6 \pm 0,42$	$t_3=1,3$
Число эпизодов ГЭР	$\leq 46,9$	$74,6 \pm 6,9$	$t_1=4,3$	$41 \pm 3,8$	$t_2=2,4$	$55 \pm 4,4$	$t_3=2,4$
Число ГЭР длительностью более 5 мин	$\leq 3,5$	$6,5 \pm 0,58$	$t_1=6,9$	$2,1 \pm 0,26$	$t_2=2,4$	$3,3 \pm 0,42$	$t_3=2,4$
Самый длительный ГЭР мин	$\leq 19:48$ (19,8)	$37,5 \pm 5,1$	$t_1=4,8$	$12,2 \pm 1,45$	$t_2=4,1$	$16,2 \pm 1,2$	$t_3=2,1$
Обобщенный показатель DeMeester, у.е.	$\leq 14,72$	$35,8 \pm 3,6$	$t_1=6,9$	$10,2 \pm 0,88$	$t_2=5,9$	$13,6 \pm 1,1$	$t_3=2,4$

**Примечание:** критическое значение  $t_1$ -критерия Стьюдента для данной выборки = 2.024; критическое значение  $t_2$ -критерия Стьюдента для данной выборки = 2.028; критическое значение  $t_3$ -критерия Стьюдента для данной выборки = 2.064, при уровне значимости  $p \leq 0,05$

Динамика средних показателей общего процента времени  $pH \leq 4$  в группе курящих пациентов, принимающих комплексную терапию была больше в 1,26; числа эпизодов ГЭР и числа ГЭР длительностью более 5 мин – в 1,2; самого длительного ГЭР (мин) – в 1,23, обобщенного показателя De Meester (у.е.) – в 1,23 раза, чем в группе не курящих пациентов, принимающих комплексную терапию (рисунок 15).

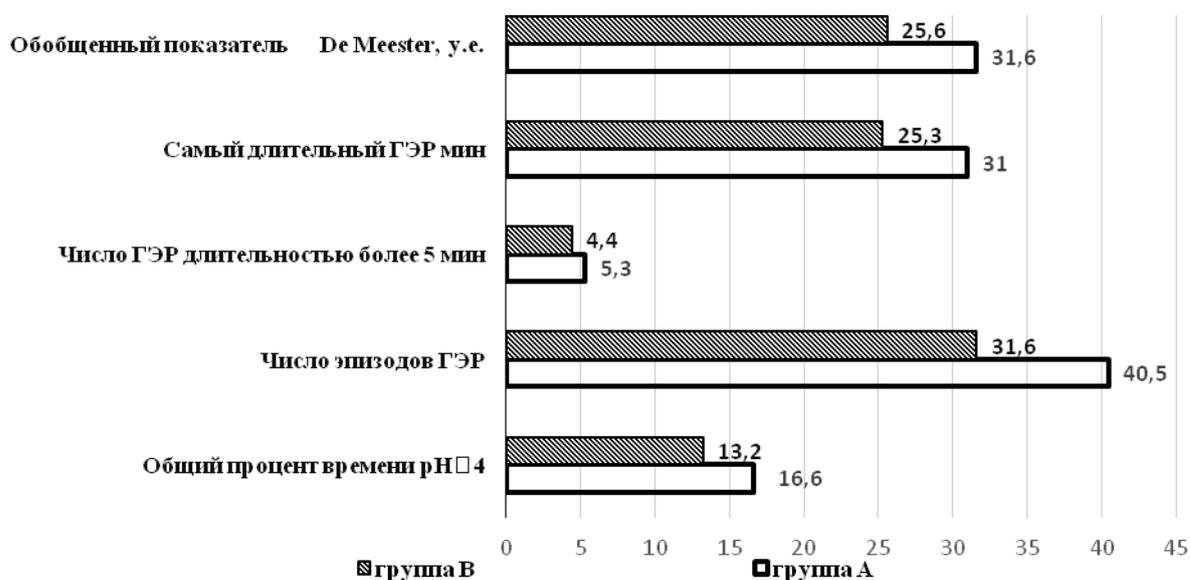


Рисунок 15. Динамика результатов суточной рН-метрии в группах А и В после курса терапии

В целом показатели суточной рН-метрии пищевода после комплексной терапии у курящих пациентов оказались лучше, чем в группах, принимающих монотерапию, кроме средних результатов общего процента времени  $pH \leq 4$  среди не курящих пациентов. Таким образом, эффективность применения тримебутина в комплексной терапии ГЭРБ, более выражена у курящих пациентов.

### 3.5 ОЦЕНКА ИЗМЕНЕНИЯ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ КУРЯЩИХ ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ ГЭРБ НА ФОНЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ТРИМЕБУТИНА

С помощью валидизированного опросника SF-36 были опрошены все пациенты до и через 1 месяц после начала терапии. При анализе результатов первого опроса курящих и не курящих пациентов выяснилось, что все показатели КЖ у курящих пациентов были статистически значимо ниже, кроме показателя ПЗ (таблица 25).

Таблица 25. Показатели качества жизни пациентов, страдающих ГЭРБ до начала терапии (M±m)

Показатель	Курящие пациенты (n=84)	Не курящие пациенты (n=40)	СЗ p<0,05
Физический компонент здоровья			
ФФ	56,4±2,1	69,5±2,4	t=4,11 p<0,05
РФФ	44,8±2,3	56,1±2,6	t=3,26 p<0,05
ИБ	46,7±2,5	55,9±2,1	t=2,82 p<0,05
ОСЗ	39,8±1,9	49,8±2,6	t=3,11 p<0,05
Психологический компонент здоровья			
ЖА	40,3±2,8	49,6±2,4	t=2,52 p<0,05
СФ	40,8±3,2	51,4±2,7	t=2,53 p<0,05
РЭФ	34,1±2,1	46,2±2,6	t=3,62 p<0,05
ПЗ	41,9±2,2	47,1±2,8	t=1.46 p<0,05

**Примечание:** критическое значение t-критерия Стьюдента для данной выборки = 1,98 при уровне значимости p<0,05

Результат анализа изменения КЖ на фоне проведенной комплексной и монотерапии у курящих пациентов показал статистически значимое улучшение всех его показателей в обеих группах (таблица 26).

Таблица 26. Динамика изменений показателей качества жизни курящих пациентов через 1 месяц комплексной и монотерапии

Показатель	До начала терапии (n=84)	Через 1 месяц после терапии						
		СЗ	Группа А (n=44)	Динамика	СЗ	Группа Б (n=40)	Динамика	СЗ
<b>Физический компонент здоровья</b>								
ФФ	56,4±2,1	t <sub>1</sub> =8,06 p<0,05	84,6±2,8	28,2	t <sub>2</sub> =4,73 p<0,05	72,2±2,6	15,8	t <sub>3</sub> =3,25 p<0,05
РФФ	44,8±2,3	t <sub>1</sub> =8,54 p<0,05	73,8±2,5	29	t <sub>2</sub> =4,97 p<0,05	63,6±3,0	18,8	t <sub>3</sub> =2,61 p<0,05
ИБ	46,7±2,5	t <sub>1</sub> =7,71 p<0,05	72,9±2,3	26,2	t <sub>2</sub> =3,6 p<0,05	60,2±2,8	13,5	t <sub>3</sub> =3,5 p<0,05
ОСЗ	39,8±1,9	t <sub>1</sub> =7,7 p<0,05	68,5±3,2	28,7	t <sub>2</sub> =5,18 p<0,05	56,9±2,7	17,1	t <sub>3</sub> =2,77 p<0,05
<b>Психологический компонент здоровья</b>								
ЖА	40,3±2,8	t <sub>1</sub> =5,21 p<0,05	61,3±2,9	21	t <sub>2</sub> =2,68 p<0,05	51,5±3,1	11,2	t <sub>3</sub> =2,31 p<0,05
СФ	40,8±3,2	t <sub>1</sub> =7,27 p<0,05	74,2±3,3	33,4	t <sub>2</sub> =5,18 p<0,05	62,5±2,7	21,7	t <sub>3</sub> =2,74 p<0,05
РЭФ	34,1±2,1	t <sub>1</sub> =9,33 p<0,05	69,8±3,2	35,7	t <sub>2</sub> =6,91 p<0,05	57,2±2,6	23,1	t <sub>3</sub> =3,06 p<0,05
ПЗ	41,9±2,2	t <sub>1</sub> =5,81 p<0,05	62,6±2,8	20,7	t <sub>2</sub> =2,79 p<0,05	51,5±2,5	9,6	t <sub>3</sub> =3,04 p<0,05

**Примечание:** критическое значение t<sub>1</sub>-критерия Стьюдента для данной выборки = 1.98; критическое значение t<sub>2</sub>-критерия Стьюдента для данной выборки = 1.98; критическое значение t<sub>3</sub>-критерия Стьюдента для данной выборки = 1.99, при уровне значимости p<0,05

В то же время, показатели качества жизни пациентов в группе, получающей комплексную терапию были статистически значимо лучше, чем

в группе, получающей монотерапию. Так, в группе курящих пациентов, принимающих комплексную терапию после лечения динамика показателя ФФ была выше в 1,8 раз, РФФ в 1,54 раза, ИБ в 1,94 раза, ОСЗ в 1,7 раз, ЖА в 1,9 раз, СФ и РЭФ в 1,5 раз, ПЗ более чем в 2 раза чем в группе курящих пациентов, принимающих монотерапию. Существенной уменьшение интенсивности боли возможно было связано также со снижением висцеральной чувствительности при приеме тримебутина (рисунок 16).

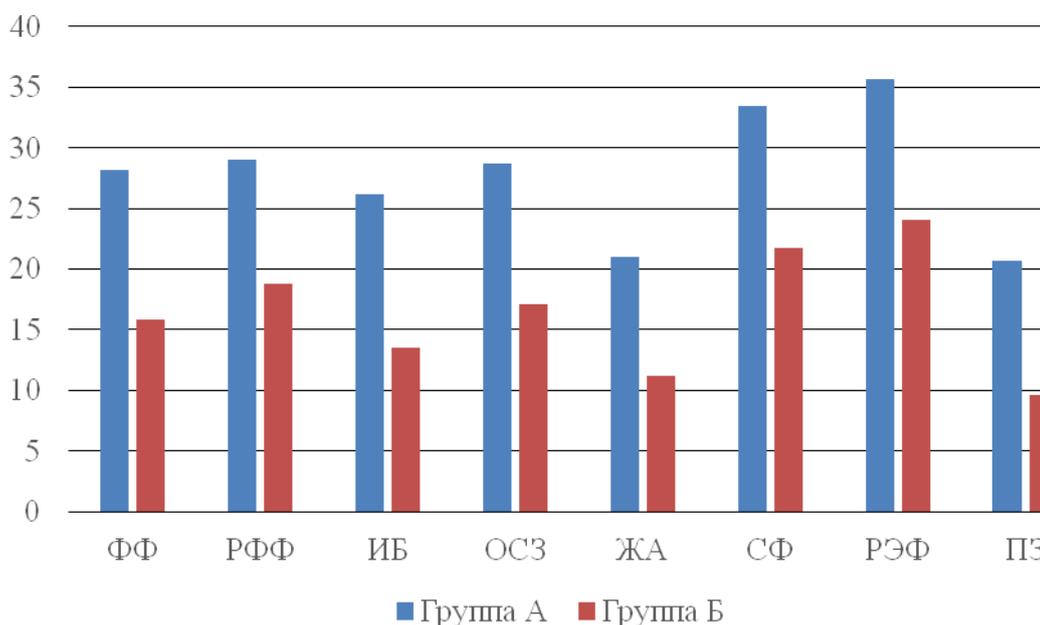


Рисунок 16. Сравнительная характеристика изменений показателей КЖ в группах курящих пациентов на фоне терапии

Анализ динамики показателей качества жизни на фоне проведенной комплексной и монотерапии у не курящих пациентов выявил их статистически значимое улучшение в обеих группах (таблица 27).

Таблица 27. Динамика изменений показателей качества жизни не курящих пациентов через 1 месяц комплексной и монотерапии

Показатель	До начала терапии (n=40)	Через 1 месяц после терапии						
		СЗ	Группа В (n=20)	Динамика	СЗ	Группа Г (n=20)	Динамика	СЗ
<b>Физический компонент здоровья</b>								
ФФ	69,5±2,4	t <sub>1</sub> =5,53 p<0,05	90,3±2,9	20,8	t <sub>2</sub> =3,43 p<0,05	81,9±2,7	12,4	t <sub>3</sub> =2,12 p<0,05
РФФ	56,1±2,6	t <sub>1</sub> =6,31 p<0,05	79,3±2,6	23,2	t <sub>2</sub> =4,11 p<0,05	71,5±2,7	16,4	t <sub>3</sub> =2,08 p<0,05
ИБ	55,9±2,1	t <sub>1</sub> =5,91 p<0,05	76,1±2,7	20,2	t <sub>2</sub> =3,86 p<0,05	68,5±2,5	12,6	t <sub>3</sub> =2,07 p<0,05
ОСЗ	49,8±2,6	t <sub>1</sub> =5,54 p<0,05	72,2±3,1	22,4	t <sub>2</sub> =3,83 p<0,05	63,9±2,6	14,1	t <sub>3</sub> =2,05 p<0,05
<b>Психологический компонент здоровья</b>								
ЖА	49,6±2,4	t <sub>1</sub> =4,81 p<0,05	65,6±2,3	16	t <sub>2</sub> =2,54 p<0,05	58,4±2,5	9,8	t <sub>3</sub> =2,12 p<0,05
СФ	51,4±2,7	t <sub>1</sub> =6,54 p<0,05	77,3±2,9	25,9	t <sub>2</sub> =4,72 p<0,05	69,1±2,6	17,7	t <sub>3</sub> =2,11 p<0,05
РЭФ	46,2±2,6	t <sub>1</sub> =7,9 p<0,05	75,8±2,7	28,6	t <sub>2</sub> =6,45 p<0,05	68,6±2,3	20,4	t <sub>3</sub> =2,03 p<0,05
ПЗ	47,1±2,8	t <sub>1</sub> =4,21 p<0,05	63,2±2,6	16,1	t <sub>2</sub> =2,43 p<0,05	55,9±2,3	8,8	t <sub>3</sub> =2,1 p<0,05

**Примечание:** критическое значение t<sub>1</sub>-критерия Стьюдента для данной выборки = 2,002; критическое значение t<sub>2</sub>-критерия Стьюдента для данной выборки = 2,002; критическое значение t<sub>3</sub>-критерия Стьюдента для данной выборки = 2,024, при уровне значимости p ≤ 0,05

В то же время, показатели КЖ пациентов в группе, получающей комплексную терапию были статистически значимо лучше, чем в группе, получающей монотерапию. Так, в группе не курящих пациентов, принимающих комплексную терапию после лечения динамика показателя ФФ была выше в 1,67 раз, РФФ в 1,4 раза, ИБ, ОСЗ и ЖА в 1,6 раз, СФ в 1,46 раз и РЭФ в 1,4 раз, ПЗ более чем в 1,8 раз чем в группе не курящих пациентов, принимающих монотерапию (рисунок 17).

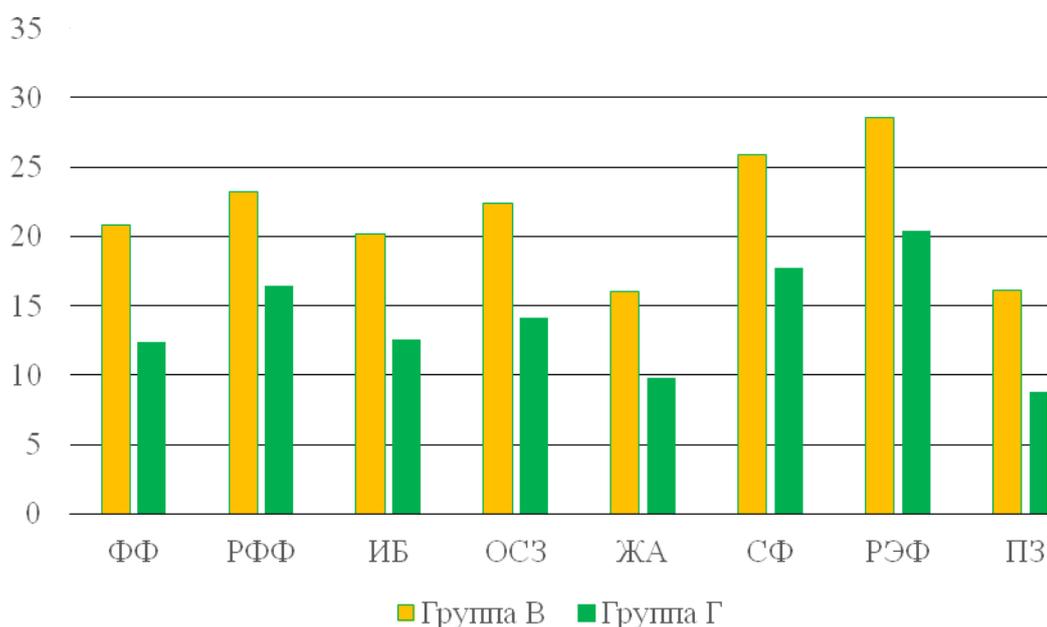


Рисунок 17. Сравнительная характеристика изменений показателей КЖ в группах не курящих пациентов на фоне терапии

Лучший эффект от комплексной терапии объясняется воздействием препаратов на разные звенья патогенеза ГЭРБ.

Результат анализа динамики показателей КЖ пациентов, страдающих ГЭРБ подтверждает необходимость выполнения рекомендаций европейского алгоритма ведения пациентов с ГЭРБ от 2008 г., основанного на Гштадском руководстве, согласно которому стандартные схемы ведения больных данной патологией должны включать прием ИПП, при этом их комбинация с

препаратами, нормализующими функцию верхних отделов ЖКТ, является более эффективной, чем монотерапия ИПП.

Анализ сравнения динамики показателей КЖ в группах пациентов, получающих комплексную терапию (группы А и В), выявил статистически значимо лучшие результаты у курящих пациентов, что объясняется благотворным влиянием нормокинетиков на функциональные расстройства верхних отделов ЖКТ, усугубляющихся при табакокурении (таблица 28).

Таблица 28. Сравнительная характеристика изменений показателей качества жизни курящих и не курящих пациентов, страдающих ГЭРБ, через 1 месяц комплексной терапии

Показатель	Динамика в группе А (n=44)	Динамика в группе В (n=20)	Уровень значимости
Физический компонент здоровья			
ФФ	28,2±2,3	20,8±1,6	t =2,64 p<0,05
РФФ	29±2,1	23,2±1,8	t =2,1 p<0,05
ИБ	26,2±1,9	20,2±1,7	t =2,35 p<0,05
ОСЗ	28,7±2,0	22,4±1,8	t =3,11 p<0,05
Психологический компонент здоровья			
ЖА	21±1,6	16±1,7	t =2,14 p<0,05
СФ	33,4±2,2	25,9±1,9	t =2,58 p<0,05
РЭФ	35,7±2,4	28,6±2,1	t =2,23 p<0,05
ПЗ	20,7±1,6	16,1±1,4	t =2,16 p<0,05

**Примечание:** критическое значение t-критерия значимости Стьюдента для данных групп равно 1,99, при уровне значимости p<0,05

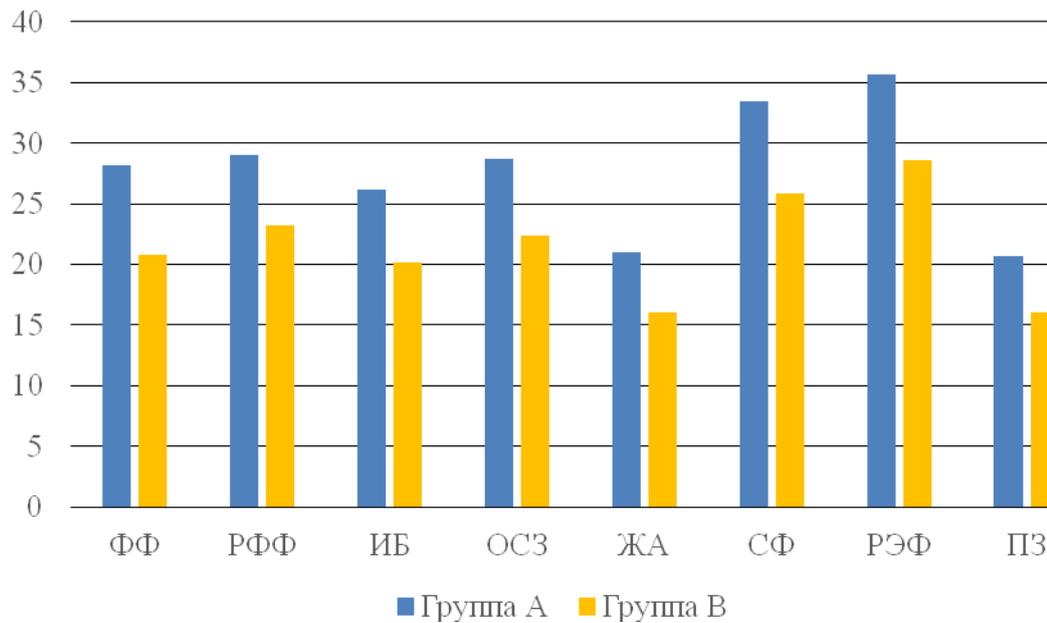


Рисунок 18. Сравнительная характеристика изменений показателей КЖ в группах пациентов на фоне комплексной терапии

При сравнении показателей КЖ в группах курящих и не курящих пациентов определилось, что у курящих пациентов, получающих комплексную терапию динамика показателей КЖ была на 20 – 30% выше, чем у не курящих пациентов, получающих комплексную терапию (рисунок 18).

## Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

### 4.1 ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ ГЭРБ У КУРЯЩИХ ПАЦИЕНТОВ

Как показали наши результаты при анализе жалоб курящих и не курящих пациентов, страдающих ГЭРБ, у курящих пациентов были замечены особенности клинической картины заболевания, при чем они касались как ее пищеводных, так и внепищеводных проявлений. У курящих и у не курящих пациентов из пищеводных жалоб чаще всего беспокоили изжога (82,1% курящих и 62,5% не курящих), отрыжка воздухом (75% и 55% соответственно), боль в эпигастальной области (60,7% курящих и 57,5% не курящих), а из внепищеводных – кашель (77,4% и 40% соответственно) и вздутие живота (66,7% и 47,5% соответственно), что не противоречит данным других исследователей. Так, согласно результатам, полученным С.Р. Абдулахаковым (2011), Ю.В. Васильевым (2011), Л.Б. Лазебником (2007) пациенты, страдающие ГЭРБ жаловались на изжогу в 56–83% случаев, в 37–60% – кислую отрыжку, боль в эпигастрии более чем в 37%, вздутие живота в 35-60%.

Наше исследование выявило как количественные, так и качественные различия проявлений ГЭРБ у курящих и некурящих пациентов. Анализ жалоб пациентов, страдающих ГЭРБ, показал, что у курящих пациентов большинство жалоб наблюдалось в среднем на 50% чаще, чем у не курящих. Статистическую значимость имела разница в жалобах на изжогу, кислую отрыжку, отрыжку воздухом, кашель, одышку лежа и вздутие живота (глава 4, табл 4.1), которые преимущественно связаны с функциональными нарушениями верхних отделов ЖКТ. В литературе описано нарушение моторной функции пищевода и желудка, снижение тонуса НПС, обусловленное табакокурением. В работах Ю.В. Васильева (2008, 2011), N. Al Talalwah (2013) подчеркивается, что транзиторная релаксация нижнего пищеводного сфинктера, возникающего вследствие табакокурения

провоцирует гастроэзофагеальный рефлюкс, а уменьшение выработки слюны ухудшает продвижение пищевых масс по пищеводу. Также есть данные, что табакокурение пролонгирует опорожнение желудка, что коррелирует с повышенным содержанием никотина в сыворотке крови [116].

При корреляционном анализе между показателями уровня никотиновой зависимости и ИК была выявлена весьма высокая ( $r=0,98$ ) корреляционная связь. Высокая никотиновая зависимость наблюдалась у пациентов с наиболее длительным стажем курения и наоборот, чем меньше стаж курения, тем слабее была зависимость. Высокий уровень никотиновой зависимости (58%) был зарегистрирован только в группе пациентов с ИК более 20 у.е., в группе с ИК до 10 у.е. 64% пациентов отмечали низкий уровень никотиновой зависимости.

Анализ корреляционной связи между показателями степени мотивации отказа от курения и ИК выявил весьма высокую отрицательную корреляционную связь ( $r=-0,95$ ). По мере увеличения ИК снижалась мотивация отказа от курения. Отсутствие мотивации отказа от курения выявлено только у четырех пациентов в группе с ИК более 20 у.е., а наиболее высокая мотивация отказа от курения зафиксирована в группе с ИК ниже 10 у.е.

При проведении корреляционного анализа встречаемости жалоб пациентов и показателями курительного поведения (ИК и частота курения), выяснилось, что частота жалоб курящих пациентов, страдающих ГЭРБ, преимущественно зависела от количества выкуренных сигарет в день, а не от стажа курения. Так корреляционный анализ значений ИК и жалоб курящих пациентов, выявил весьма высокую положительную корреляционную связь только между динамикой ИК и болью за грудиной ( $r = 0,95$ ), высокую связь с болью в эпигастральной области ( $r = 0,84$ ), кашлем ( $r = 0,84$ ), тошнотой ( $r = 0,75$ ) и изжогой ( $r = 0,7$ ), заметную – с кислой отрыжкой ( $r = 0,5$ ) и отрыжкой воздухом ( $r = 0,66$ ), а с большинством жалоб – отрицательную корреляционную связь. В то же время корреляционный анализ интенсивности

курения с жалобами пациентов, страдающих ГЭРБ, установил, весьма высокую корреляционную связь частоты курения с жалобами на изжогу, кислую отрыжку, отрыжку воздухом, боль в эпигастральной области по проекции мечевидного отростка, боль за грудиной и тошноту. Теснота корреляционных связей при этом была весьма высокой ( $r > 0,9$ ). Высокая корреляционная связь была определена между увеличением интенсивности курения с болезненным глотанием, кашлем и вздутием живота.

В целом, наиболее частыми пищеводными жалобами курящих пациентов, страдающих ГЭРБ, были изжога, отрыжка воздухом, кислая отрыжка, болезненное глотание и боль в эпигастральной области (по проекции мечевидного отростка), увеличение частоты которых соответствовало повышению интенсивности курения ( $r > 0,9$ ).

Данные о взаимосвязи курительного поведения (интенсивность и длительность курения) с клиническими проявлениями ГЭРБ в литературе не представлены и в нашем исследовании описаны впервые.

#### **4.2 ОЦЕНКА КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ ЭЗОФАГИТА У КУРЯЩИХ ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ ГЭРБ**

У большинства пациентов, участвовавших в нашем исследовании – как курящих, так и не курящих, была выявлена эндоскопически негативная форма ГЭРБ (54,8%), что не противоречило данным литературных источников. Согласно исследованиям С.И. Зверевой (2013), N. Vakil (2006) эндоскопически негативная форма рефлюкс эзофагита встречается более чем у 50% пациентов, страдающих ГЭРБ. Однако, в группе курящих пациентов НЭРБ встречался несколько реже (52,4%), чем у не курящих (60%).

Анализ эндоскопических проявлений ГЭРБ выявил более тяжелую эндоскопическую картину у курящих пациентов. Тяжелые формы эрозивного эзофагита (В, С, D степени) встречались чаще у курящих пациентов, а

эндоскопическая картина пищевода Барретта у них наблюдалась в 2 раза чаще, чем у не курящих.

Наше исследование показало, что с увеличением стажа и частоты курения неэрозивная форма ГЭРБ встречалась реже, за счет увеличения встречаемости эндоскопически позитивной формы рефлюкс эзофагита. Так корреляционный анализ частоты встречаемости эндоскопически негативной формы ГЭРБ с индексом курильщика, выявил их весьма высокую обратная связь ( $r = -0,99$ ). Тяжелые формы эрозивного эзофагита (стадии С, D) встречались только в группах курящих пациентов. Корреляционный анализ частоты встречаемости степени эзофагита с индексом курильщика показал заметную обратную связь со стадией А ( $r = -0,62$ ), умеренную прямую связь со стадией В ( $r = 0,4$ ), заметную прямую связь со стадией С ( $r = 0,66$ ). Со стадией D корреляционной связи не было выявлено. Обратную связь индекса курильщика со стадией А можно объяснить уменьшением количества легких форм эрозивного эзофагита с увеличением индекса курильщика за счет увеличения количества пациентов с тяжелыми формами. Корреляционный анализ частоты встречаемости пищевода Барретта с индексом курильщика показал высокую прямую связь ( $r = 0,88$ ). Данное наблюдение свидетельствует о негативной роли табакокурения в этиопатогенезе ГЭРБ, существенным повышением риска возникновения эрозивных форм эзофагита и, как следствие, его осложнений. Особенности эндоскопической картины курящих пациентов, страдающих ГЭРБ в доступных литературных источниках не описаны и в нашей работе представлены впервые.

При корреляционном анализе частоты встречаемости НЭРБ с интенсивностью курения выявлена весьма высокая обратная связь ( $r = -0,92$ ). С увеличением количества выкуренных сигарет в день встречаемость не эрозивных форм эзофагита уменьшалась, за счет увеличения встречаемости эрозивных форм. Корреляционный анализ встречаемости степени эрозивного эзофагита с количеством выкуренных сигарет в день показал весьма высокую обратную связь со стадией А ( $r = -0,98$ ), весьма высокую прямую связь со

стадией В ( $r = 0,93$ ) и С ( $r = 0,91$ ) высокую прямую связь со стадией D ( $r = 0,83$ ), что подразумевает усугубление стадии эзофагита с увеличением количества выкуренных сигарет в день. По мере увеличения интенсивности курения уменьшалась встречаемость пациентов с эрозивным эзофагитом стадии А, за счет увеличения встречаемости пациентов со стадиями В, С, D. Это наблюдение может свидетельствовать о связи частоты возникновения эрозивных форм эзофагита не только стажем, но и с интенсивностью курения.

Наше исследование показало, что возникновение пищевода Барретта у курящих пациентов в большей степени связано со стажем, чем с интенсивностью курения. Так корреляционный анализ частоты встречаемости пищевода Барретта с количеством выкуренных сигарет в день показал заметную прямую связь ( $r = 0,55$ ), но меньше чем с индексом курильщика ( $r = 0,88$ ).

После двухмесячного курса терапии во всех группах отмечалась положительная динамика. До начала лечения в группах курящих пациентов эрозивный эзофагит диагностировался у 36 пациентов (из них стадии А – 22 пациента, стадии В – 10 пациентов, С – 3 пациента и стадии D – 1 пациент). При анализе результатов ЭГДС через 2 месяца после начала терапии в группах курящих пациентов с эрозивными формами эзофагитов выяснилось, что из 36 пациентов эрозивный эзофагит диагностировался всего у 6-и, из которых у пяти стадия А и у одного – стадия В, стадии С и D не было выявлено. При этом в группах курящих пациентов лучшие результаты были в группе, принимающей комплексную терапию. Так из 18 курящих пациентов, получающих комплексную терапию, эрозии пищевода выявились у двоих (стадия А), тогда как из такого же количества курящих пациентов, принимающих монотерапию – у четырех (стадии А и В).

В группах не курящих пациентов у 15, до начала терапии, был выявлен эрозивный эзофагит стадий А и В (стадий С и D в данных группах не было выявлено). Из 15-и пациентов комплексная терапия была назначена 9 -и, а

монотерапия 6-и пациентам. После курса терапии отмечалось улучшение эндоскопической картины в обеих группах. У не курящих пациентов принимающих комплексную терапию динамика результатов оказалась лучше, чем у пациентов, принимающих монотерпию. Так, после комплексной терапии, из 9-и пациентов (стадия А – 7 пациентов, стадия – В у 2-их пациентов) эрозивный эзофагит диагностировался у одного (стадии А). В группе, принимающей монотерпию, до начала лечения эрозивный эзофагит был выявлен у 6-и пациентов (стадия А у пяти и стадия В у одного), а после лечения у одного со стадией А.

Статистическая обработка результатов ЭГДС после двухмесячного курса терапии пациентов с эрозивными формами эзофагита выявила лучшую динамику в группах, принимающих комплексную терапию. Так  $\Delta$  в группах курящих и не курящих пациентов принимающих комплексную терапию составила 0,88, тогда как в группе курящих и не курящих пациентов, получающих монотерапию – 0,75 и 0,83 соответственно. Наше исследование показало, что использование регуляторов моторики ЖКТ (Тримебутина), в комплексной терапии ГЭРБ, способствуют лучшей эпителизации эрозий СО пищевода. Применение Тримебутина в комплексной терапии у курящих пациентов оказалось эффективнее на фоне функциональных расстройств верхних отделов ЖКТ, связанных с табакокурением.

Согласно данным В.Т. Ивашкина (2008) и Р. Malfertheiner (2012) инфицированность населения земного шара *H. pylori* составляет не менее 50%. Для выявления инфекции *H. pylori* применялся биохимический метод определения уреазной активности в биоптате желудка, полученном при ЭГДС. Экспресс тест Biohit *H. pylori* был положительным у 55,9% курящих и 52,5% не курящих пациентов, страдающих ГЭРБ, что соответствовало данным литературных источников. Статистически значимой разницы встречаемости *H. pylori*-инфекции в группах курящих и не курящих пациентов не было выявлено ( $\chi^2 = 0,13$ ).

#### 4.3 ВЛИЯНИЕ КУРЕНИЯ НА КИСЛОТОПРОДУКЦИЮ У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ ГЭРБ

До начала терапии 88 пациентов, из которых 57 курящих (30 пациентов с НЭРБ, 27 пациентов с ЭРБ) и 31 не курящих (19 с НЭРБ и 12 с ЭРБ), обследованы с помощью тестовой панели «Гастропанель». Согласно данным P. Sipponen (2005) пониженный уровень Гастрин 17, повышающийся после белковой стимуляции, и наличие клинической симптоматики свидетельствует о возможном эрозивном рефлюкс эзофагите, а наличие симптоматики с уровнем показателей тестовой панели в референтных пределах о эндоскопически негативной форме ГЭРБ.

Результаты нашего исследования пациентов с эндоскопически негативной формой ГЭРБ, показали, что средние значения базального уровня Гастрин 17 как у курящих, так и у не курящих пациентов находились в референтных пределах. Однако у курящих пациентов средние значения были статистически значимо ниже и находились ближе к нижнему референтному пределу, что указывало на повышенный риск возникновения эрозивного РЭ у пациентов данной группы. Необходимо отметить, что у четверых курящих пациентов из тридцати базальный уровень Гастрин 17 был ниже 1,0 пмоль/л, что обычно наблюдается при эрозивной форме рефлюкс эзофагита, и указывает на повышенный риск возникновения эрозивных форм рефлюкс эзофагита у курящих. Для выявления влияния интенсивности курения на уровень желудочной кислотности проведен корреляционный анализ средних значений количеств выкуренных сигарет в день с уровнем базального и стимулированного Гастрин 17 в группе пациентов с эндоскопически негативной формой ГЭРБ. Выявлена весьма высокая отрицательная корреляционная связь интенсивности курения с базальным уровнем Гастрин 17 – увеличение интенсивности курения способствовало уменьшению уровня Гастрин 17 (повышению кислотности). Это возможно связано с уменьшением количества выделяемой слюны при табакокурении и

соответственно ослаблением ее нейтрализующего действия на желудочный сок. Использование тестовой панели «Гастропанель» в доступных литературных источниках упоминается в связи с диагностикой атрофического гастрита. Данные литературных источников, посвященных использованию данного метода при диагностике ГЭРБ малочисленны теме малочисленны, а изучение возможностей применения методы при диагностике ГЭРБ актуально, в связи с большим комфортом и низкой стоимостью методики по сравнению с внутриводной суточной рН-метрией.

В группе как курящих, так и не курящих пациентов с диагностированной эрозивной формой РЭ наблюдался уровень Гастрин 17 ниже 1,0 пмоль/л, что не противоречит данным литературных источников. Необходимо отметить, что после белковой стимуляции средний уровень Гастрин 17 повышался более чем на 5 пмоль/л, что исключает наличие атрофического гастрита, при котором после белковой стимуляции уровень Гастрин 17 продолжает оставаться низким. У курящих пациентов был зарегистрирован статистически значимо низкий уровень Гастрин 17 по сравнению с результатами не курящих пациентов. Данные результаты предполагают повышенный риск таких осложнений ГЭРБ как пищевод Барретта и аденокарцинома пищевода у курящих пациентов.

#### 4.4. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ТРИМЕБУТИНА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ КУРЯЩИХ ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ ГЭРБ

В литературных источниках есть данные о эффективном применении тримебутина в комплексной терапии ГЭРБ [68, 134, 136], однако есть и обратные утверждения [186].

Наше исследование показало, что применение тримебутина в комплексной терапии в группах курящих и не курящих пациентов, страдающих ГЭРБ, существенно уменьшало функциональные жалобы:

дисфагию, отрыжку воздухом, ощущение кома в горле, тошноту, вздутие живота, одышку в положении лежа.

Уменьшение жалоб во всех группах наблюдалось как на фоне комплексной, так и монотерапии.

Соотношение жалоб в обеих группах курящих пациентов до начала терапии было сопоставимо. В обеих группах курящих пациентов наблюдалось статистически значимое уменьшение количества предъявляемых жалоб после одного и шести месяцев терапии. Изменения жалоб, через 1 месяц после начала терапии, в группе курящих пациентов, принимающих комплексную терапию оказались лучше, чем в группе курящих пациентов, принимающих монотерапию, что связано с положительным влиянием тримебутина на эвакуаторную функцию желудка и пищевода, которая при табакокурении ухудшается согласно данным R. Dahan (1984), H. Okano (1993). Так, в группе курящих пациентов, принимающих комплексную терапию изменение жалоб на вздутие живота превышало результаты группы курящих пациентов, принимающих монотерапию в 2,5 раза, одышку в положении лежа, дисфагию и тошноту более чем в 1,8 раз, а на отрыжку воздухом и ощущение кома в горле почти в 1,5 раз. Через 6 месяцев лечения в группе курящих пациентов, принимающих комплексную терапию жалобы на вздутие живота встречались реже в 5 раз, на отрыжку воздухом, тошноту, одышку в положении лежа более чем в 2 раза, на дисфагию и ощущение кома в горле на 1,9 и 1,6 раз соответственно. Эти наблюдения указывают на эффективность длительного применения тримебутина в комплексной терапии ГЭРБ, с учетом продолжающегося этиопатогенетического воздействия никотина у курящих пациентов. Необходимо отметить, что применение тримебутина у курящих пациентов эффективно уже после месячного курса терапии.

В группах не курящих пациентов результаты оказались лучше у пациентов, принимающих комплексную терапию. Так, через 1 месяц лечения, не курящие пациенты, принимающие комплексную терапию

предъявляли в 1,1 – 1,6 раз меньше жалоб, чем пациенты, принимающие монотерапию. После шестимесячного курса терапии в группе не курящих пациентов, принимающих комплексную терапию жалобы на дисфагию, отрыжку воздухом, вздутие живота и одышку в положении лежа в 2 и более раз наблюдались реже, чем в группе не курящих пациентов, принимающих монотерапию. Данное наблюдение показывает целесообразность применения тримебутина в комплексной терапии ГЭРБ.

Однако необходимо отметить, что динамическое наблюдение курящих и не курящих пациентов, принимающих тримебутин в комплексной терапии ГЭРБ, выявило лучшую динамику изменений жалоб у курящих. Мы связываем эти результаты с более выраженными функциональными нарушениями верхних отделов ЖКТ у курящих пациентов, страдающих ГЭРБ и нормализующим «нормокинетическим» воздействием тримебутина на эти нарушения.

Было определено, что соотношение жалоб в группе курящих пациентов после курса месячной терапии было в среднем на 20% больше, чем в группе не курящих пациентов. Через 6 месяцев терапии разница в динамике жалоб в группах уменьшилась, что свидетельствует о целесообразности применения тримебутина у курящих пациентов, для быстрого купирования функциональных жалоб.

Для оценки эффективности комплексной и монотерапии пациентов, страдающих ГЭРБ также была выполнена суточная рН-метрия пищевода.

Согласно данным Spencer (1969) внутрипищеводная суточная рН-метрия является одним из первых инструментальных методов для диагностики ГЭРБ. В.Т. Ивашкин (2005) и И.В. Маев (2002) отмечают, что данный метод, наряду ЭГДС является «золотым стандартом» диагностики ГЭРБ.

Результаты нашего исследования показали, что после месячного курса терапии показатели суточной рН-метрии пищевода достоверно улучшились в группах как курящих, так и не курящих пациентов. Важно отметить, что на

фоне комплексной терапии, более существенные улучшения претерпевали показатели, отражающие функциональные нарушения верхних отделов ЖКТ – число ГЭР длительностью более 5 мин, самый длительный ГЭР и обобщенный показатель De Meester. В то же время в обеих группах курящих пациентов общий процент времени  $\text{pH} < 4$  находился в пределах нормы, а уменьшение количества эпизодов ГЭР было статистически значимо лучше в группе, принимающей комплексную терапию. Через 1 месяц после лечения, в группе курящих пациентов, принимающих монотерапию, показатели суточной рН-метрии пищевода существенно улучшилось, но большинство из них не достигло границ нормы (глава табл. 4.18).

После курса терапии, параметры суточной рН-метрии в обеих группах не курящих пациентов достоверно улучшились и оказались в пределах нормы, кроме числа эпизодов ГЭР в группе, принимающей монотерапию, что показывает эффективность комплексной терапии ГЭРБ и у не курящих пациентов. Разница средних показателей результатов в группах не курящих пациентов оказалась значимой, однако меньше, чем в группах курящих пациентов, что связано с изначально худшими показателями суточной рН-метрии в группах курящих пациентов.

В целом, динамика средних показателей общего процента времени  $\text{pH} \leq 4$  в группах, принимающих комплексную терапию была лучше на 20–30% у курящих пациентов. Данных об изучении результатов внутрипищеводной рН-метрии у курящих пациентов, страдающих ГЭРБ до и после лечения в доступных литературных источниках нами не найдено. Изучение изменения показателей внутрипищеводной рН-метрии у курящих пациентов, после комплексной терапии с применением тримебутина нами было проведено впервые.

#### 4.5 ОЦЕНКА ИЗМЕНЕНИЯ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ КУРЯЩИХ ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ ГЭРБ НА ФОНЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ТРИМЕБУТИНА

Согласно результатам исследования профессора И.В. Маева (2010) у пациентов с ГЭРБ существенно снижаются показатели качества жизни, так в вышеупомянутом исследовании, при оценке КЖ пациентов, страдающих ГЭРБ с помощью опросника SF-36 физическое функционирование составило 62 балла, ролевое физическое функционирование – 52, интенсивность боли – 52, общее состояние здоровья – 44, жизненная активность – 46, социальное функционирование – 48, ролевое эмоциональное функционирование – 41, психическое здоровье – 41 балла. В нашем исследовании, при анализе результатов качества жизни курящих и не курящих пациентов определилось существенное снижение всех ее показателей, при чем у курящих пациентов эти показатели были статистически значимо ниже, чем у не курящих пациентов, кроме показателя ПЗ, что не противоречило данным И.В. Маева (2010).

После проведенной терапии определялось статистически значимое улучшение показателей качества жизни во всех группах пациентов, что соответствовало данным литературных источников [45]. Однако, показатели качества жизни курящих пациентов в группе, получающей комплексную терапию были статистически значимо лучше, чем в группе, получающей монотерапию. Так, в группе курящих пациентов, принимающих комплексную терапию, после лечения динамика показателей КЖ была в 1,5–2 раза больше, чем в группе, принимающей монотерапию. Эти результаты связаны с большей эффективностью комплексной терапии, включающей тримебутин у курящих пациентов. Существенной уменьшение интенсивности боли возможно было связано также со снижением висцеральной чувствительности при приеме тримебутина.

В группе не курящих пациентов, принимающих комплексную терапию, показатели КЖ были статистически значимо лучше, чем в группе,

получающей монотерапию. Динамика показателей КЖ в группе, принимающей комплексную терапию была выше в 1,4–1,8 раз, чем в группе, принимающей монотерапию, что, опять таки подтверждает эффективность комплексной терапии ГЭРБ. Лучший эффект от комплексной терапии объясняется воздействием препаратов на разные звенья патогенеза ГЭРБ.

Анализ сравнения динамики показателей КЖ в группах пациентов, получающих комплексную терапию (группы А и В), выявил статистически значимо лучшие результаты у курящих пациентов. Так, определилось, что у курящих пациентов, получающих комплексную терапию, динамика показателей КЖ была на 20 – 30% выше, чем у не курящих пациентов, получающих комплексную терапию, что объясняется благотворным влиянием «нормокинетиков» на функциональные расстройства верхних отделов ЖКТ, усугубляющихся при табакокурении.

Таким образом, наше исследование показало взаимосвязь курительного поведения с клиническими и эндоскопическими проявлениями ГЭРБ. Табакокурение ухудшает течение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и способствует возникновению ее осложнений. Применение тестовой панели «Гастропанель» у курящих пациентов представляет интерес как метод оценки риска возникновения осложненных форм ГЭРБ. Применение тримебутина в комплексной терапии ГЭРБ способствует значимому уменьшению его клинических проявлений, в особенности у курящих пациентов.

## ВЫВОДЫ

1. Высокая никотиновая зависимость наблюдалась у пациентов с наиболее длительным стажем курения и наоборот, чем меньше стаж курения, тем слабее была зависимость. По мере увеличения ИК снижалась мотивация отказа от курения.
2. Выраженность пищеводных и внепищеводных проявлений ГЭРБ у курящих пациентов в большей мере зависело от интенсивности, чем от стажа курения. Курение усугубляло течение ГЭРБ, при чем у курящих пациентов большинство жалоб наблюдалось в среднем на 50% чаще, чем у не курящих.
3. Табакокурение способствовало возникновению тяжелых форм эрозивного эзофагита и повышало риск возникновения осложнений ГЭРБ. Возникновение эрозивных форм эзофагита в большей мере было связано с интенсивностью, тогда как осложнения ГЭРБ со стажем курения.
4. Значимо низкий уровень Гастрин 17 у курящих пациентов по сравнению с не курящими предполагал повышенный риск таких осложнений ГЭРБ как пищевод Барретта и аденокарцинома пищевода. У курящих пациентов с эндоскопически негативной формой ГЭРБ был выявлен повышенный риск возникновения эрозивного РЭ. Частота встречаемости *H. pylori* у курящих и не курящих пациентов была примерно одинакова.
5. Применение тримебутина в комплексной терапии ГЭРБ способствовало значимому уменьшению его клинических проявлений, в особенности у курящих пациентов. Существенное уменьшение жалоб курящих пациентов наблюдалось уже через 1 месяц комплексной терапии ГЭРБ, включающей тримебутин, а продолжающаяся положительная динамика, наблюдающаяся после шести месяцев комплексной терапии, свидетельствовала об ее большей эффективности при длительном применении.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Уменьшение интенсивности и отказ от курения окажет положительное влияние как на клинические, так и на эндоскопические проявления ГЭРБ, в том числе уменьшать риск развития таких осложнений, как пищевод Барретта и аденокарцинома пищевода.

2. Применение тестовой панели «Гастопанель» у курящих пациентов, страдающих ГЭРБ может быть рекомендовано для выявления риска развития тяжелых форм эрозивного эзофагита, и возможных осложнений ГЭРБ.

3. Учитывая выраженные функциональные нарушения верхних отделов ЖКТ у курящих пациентов, целесообразно использование «нормокинетика» тримебутина в комплексной терапии ГЭРБ в дозе 200 мг 3 раза в день в течение 1 месяца, с дальнейшим применением в дозе 100 мг 3 раза в день в течение 6 месяцев.

## Список использованных сокращений

- АКП – аденокарцинома пищевода  
ГЭР – гатроэзофагеальный рефлюкс  
ГПОД – грыжа пищеводного отверстия диафрагмы  
ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь  
ДГР – дуоденогастральный рефлюкс  
ДГЭР – дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс  
ДПК – двенадцатиперстная кишка  
ЖА – жизненная активность  
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт  
ЖПР – желудочно-пищеводный рефлюкс  
ИБ – интенсивность боли  
ИК – индекс курильщика  
КЖ – качество жизни  
ИПП – ингибиторы протонной помпы  
НПС – нижний пищеводный сфинктер  
НЭРБ – неэрозивная рефлюксная болезнь  
ОСЗ – общее состояние здоровья  
ПЗ – психическое здоровье  
РФФ – ролевое физическое функционирование  
РЭ – рефлюкс эзофагит  
РЭФ – ролевое эмоциональное функционирование  
СЗ – статистическая значимость  
СО – слизистая оболочка  
СФ – социальное функционирование  
ФФ – физическое функционирование  
ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия  
ЭРБ – эрозивная рефлюксная болезнь

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдулхаков, С.Р. Распространенность симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в г. Казани / С.Р. Абдулхаков, Р.А. Абдулхаков // Практическая медицина. – 2011. – № 1. – С. 82–85.
2. Акопян, А.Н. Гастроэзофагеальный рефлюкс и нарушения моторики желудочно-кишечного тракта / А.Н. Акопян [и др.] // Доктор.ру. Педиатрия. Гастроэнтерология. – 2014. – № 11. – С. 45–49.
3. Арутюнов А.Г. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у пациентов пожилого и старческого возраста / А.Г. Арутюнов, С.Г. Бурков // Клин, перспективы гастроэнтерол., гепатол. – 2005. – № 1. – С. 31-38.
4. Васильев Ю.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: патогенез, диагностика, медикаментозное лечение / Ю. В. Васильев // Consilium Medicum – 2002.-№1 -С. 5-10.
5. Васильев Ю.В. Реабилитация больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / Ю.В. Васильев [и др.] // Эксп. клин, гастроэнтерол. – 2005. – №2. – С. 36-43.
6. Васильев Ю. В. Пищевод Барретта и аденокарцинома пищевода // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2007. — №2. — С. 65-73.
7. Васильев Ю. В. Ночной «прорыв» кислоты: лечение больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / Ю.В. Васильев, В.С. Беляева // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2007. — № 3. — С. 83-91.
8. Васильев, Ю.В. Язвенная болезнь, *Helicobacter pylori* и табакокурение: патогенетические аспекты и лечение больных / Ю.В. Васильев // Эксперим. и клин. Гастроэнтерология – 2008. – №8. – С. 12–18.
9. Васильев, Ю.В. Табакокурение и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: патогенетические аспекты / Ю.В. Васильев // Consilium medicum. – Прилож. – Гастроэнтерология. – 2011. – №8. – С. 5–8.

10. Гамбарян, М.Б. Оказание медицинской помощи взрослому населению по профилактике и отказу от курения: методические рекомендации / М.Г. Гамбарян, А.М. Калинина // М.: – ФГБУ ГНИЦ ПМ. – 2012. 37 с.
11. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: учебное пособие для врачей в вопросах и ответах /Л.И. Буторова, А.Ф. Логинов, Г.М. Токмулина. – Ярославль: Ремдер, 2015. – 64 с.
12. Глобальный опрос взрослого населения о потреблении табака в Российской Федерации. Всемирная организация здравоохранения. 2010. С. 171.
13. Гребенев А. Л., Нечаев В. М. Общая симптоматика болезней пищевода // Руководство по гастроэнтерологии: в 3 т. / Под ред. Ф. И. Комарова, Л. И. Гребенева. -М.: Медицина, 1995. - Т. 1. - С. 15-29.
14. Гриневич В. Б., Саблин О.А., Богданов И. В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и пищевод Баррета: Учеб. пособие. — СПб., 2001.
15. Губин Д.Г. Методы оценки табачной зависимости / Д.Г. Губин, А.Н. Калягин // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2011. – Т. 107. №8. – С.121-124.
16. Ивашкин В.Т. Диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: Пособие для врачей, руководителей органов управления здравоохранением и лечебно-профилактических учреждений. – М., 2003. – 32 с.
17. Елохина, Т.Б. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь при беременности / Т.Б. Елохина, В.Л. Тютюнник // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2009. – № 3. – С. 93–97.
18. Зверева, С.И. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь / С.И. Зверева, Е.Ю. Еремина // Истоксистема ГастроСкан [Электронный ресурс]. – 2013.
19. Иванов А.Н. Влияние H<sub>2</sub>-блокаторов и ингибиторов протонной помпы на интрагастральную кислотность и интрапищеводный рН у больных ГЭРБ / А.Н. Иванов, Э.П. Яковенко, А.В. Яковенко //

- Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2004. – № 4. – с. 16–20.
20. Иваников И.О. Рациональная диагностика и терапия гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / О.И. Иванников, В.А. Исаков, И.В. Маев // Тер. архив. - 2004. -№ 2. - С. 71-75.
  21. Ивашкин В.Т. Болезни пищевода. Патологическая физиология, клиника, диагностика, лечение/ В.Т. Ивашкин, А.С. Трухманов // М.: ТриадаХ, 2000. – 180 с.
  22. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Трухманов А.С. и др. Рекомендации по обследованию и лечению больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (пособие для врачей). - М.: 2001. - 19 с.
  23. Ивашкин, В.Т. Эффективность применения ганатона (итоприда гидрохлорида) в лечении больных функциональной диспепсией / В.Т. Ивашкин, А.А. Шептулин, А.С. Трухманов // Фарматека. – 2009. – № 13. – С. 1–4.
  24. Ивашкин В.Т. Современный подход к терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни во врачебной практике / В.Т. Ивашкин, А.С. Трухманов // Рус. мед. журн. – 2003. – Т. 11, № 2. – С. 43–48
  25. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Клинические рекомендации. Российская Гастроэнтерологическая Ассоциация. 2014. Москва. 23 с.
  26. Исаков В. А. Ингибиторы протонного насоса: их свойства и применение в гастроэнтерологии. - М.: ИКЦ «Академкнига», 2001. -304 с.
  27. Исаков В.А. Анализ распространенности изжоги: национальное эпидемиологическое исследование взрослого городского населения (АРИАДНА) / В.А., Исаков [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. -2008. -№ 1. -С. 20-30.
  28. Кайбышева В.О. Результаты многоцентрового наблюдательного исследования по применению международного опросника GERD Q для

- диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни/ В.О., Кайбышева., Ю.А. Кучерявый, А.С. Трухманов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии колопроктологии – 2013 - №5.
29. Калинин А. В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь / А.В. Калинин // Росс журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1996. — № 2. — С. 6-11.
30. Калинин А.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: Методические указания. - М.: ГИУВ МО РФ, 2004, 40 с.
31. Калягин, А.Н. Гевискон в ведении больных с внепищеводными проявлениями гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / А.Н. Калягин, Т.В. Аснер // Consilium medicum. Прилож. – Гастроэнтерология. – 2013. – №1. – С. 14–17.
32. Кардашева С.С. Развитие дисплазии и рака при эзофагите и пищеводе Баррета: клинико-морфологические параллели / С.С. Кардашева [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии колопроктологии – 2006. – Т. 16, № 3. – С. 4–11.
33. Кардашева С.С. Клиника и морфология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в процессе лечения ингибиторами протонной помпы. автореферат дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.47 / Кардашева Светлана Станиславовна- М., 2007. – 24 с.
34. Комарова Е.В. Современные представления о гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей / Е.В. Комарова, О.С. Гундобина // Перспективы медицины. Практика педиатра. 2013. Март-апрель. С. 11–16.
35. Курилович С.А. Эпидемиология заболеваний органов пищеварения в Западной Сибири / С.А. Курилович, О.В. Решетников; Под ред. Ю.П. Никитина; Науч.-исслед. ин-т терапии Сиб. отд-ния РАМН, Новосиб. гос. мед. акад. - Новосибирск, 2000. - 165 с.
36. Лазебник, Л.Б. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: эпидемиология, клинические аспекты, вопросы лечения / Л.Б. Лазебник,

- Ю.В. Васильев, И.В. Мананников // Справочник поликлинического врача. – Репринт, – 2005. – № 33. – С. 2–6.
37. Лазебник, Л.Б. Современное понимание гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: от Генваля к Монреалю / Л.Б. Лазебник, Д.С. Бордин, А.А. Машарова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2007. – №5. – С. 4–10.
38. Лазебник Л. Б. Изжога и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: проблемы и решения / Л.Б. Лазебник // Терапевтический архив. – 2008. – №2. – С. 5-11.
39. Лапина Т. Л. Изжога: распространенность, клиническое значение, ведение пациентов / Т.Л. Лапина // Фарматека. – 2003. – № 10. – С. 10-15.
40. Маев И. В., Казюлин А. Н., Петухов А. Б., Вьючнова Е. С. Внепищеводные проявления гастро-эзофагеального рефлюкса: Учеб.-методич. пособие. - М.: ВУНМЦ, 1998. - 39 с.
41. Маев И.В., Вьючнова Е.С., Лебедева Е.Г. и др. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (учебно-методическое пособие). - М.: ВУНЦМЗ РФ, - 2000 – 48 с.
42. Маев И.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь / И.В. Маев // Р Русский медицинский журнал. – 2002. – №3. – С.43-46
43. Маев И.В. Сравнительная характеристика эффективности применения рабепразола и омепразола у больных бронхиальной астмой, ассоциированной с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / И.В. Маев [ и др. ] // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2003. – № 5. – С. 19-25.
44. Маев, И.В. Перспективы применения нового прокинетика с двойным механизмом действия в терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / И.В. Маев [и др.] // Фарматека. – 2009. – № 2. – С. 1–5.

45. Маев И.В. Динамика показателей качества жизни больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью на фоне сочетанной терапии / И.В Маев [и др.] // РМЖ. – 2010. – Т. 18. – №5.
46. Маев, И.В. Возможности применения домперидона в комплексной терапии ГЭРБ / И.В. Маев, Д.Т. Дичева, Д.Н. Андреев // Медицинский совет. – 2012. – № 12. – С. 56–60.
47. Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Аникина Н.Ю. Некоторые сравнительные аспекты лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). / О.Н. Минушкин, Л.В. Масловский, Н.Ю. Аникина // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2004. – №3. – С. 45-48.
48. Мокина, Н.А. Оценка распространенности и статуса табакокурения среди студентов старших курсов медико-профилактического и лечебного факультетов САМГМУ / Н.А. Мокина, О.М. Аверина // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. – №2. том 7. – С. – 497-501.
49. Мохаммед А.О. Клинико-патогенетические аспекты гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и ее дифференцированная терапия. автореферат дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.05/ Мохаммед Абдулазиз Омер - Ростов на Дону., 2006.
50. Новик, А.А. Концепция исследования качества жизни в медицине / А.А. Новик, Т.И. Ионова, П. Кайнд. // – СПб. : ЭЛБИ, 1999. – 140 с.
51. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. – М.: ОЛМА-ПРЕСС Звездный мир, 2002. – 320 с.
52. Остапенко В. А. Современные взгляды на механизмы формирования и диагностику гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / В.А. Остапенко [ и др. ] // Эксп. клин, гастроэнтерол. — 2002. – № 1. – С. 19-23.
53. Пушкарев А.Л. Качество жизни: структура понятий и перспективы использования его в лечении и реабилитации / А.Л.Пушкарев,

- Н.Г.Арингина, Н.Е. Крылова // Проблемы реабилитации. – 2000. – №1. – С.32-37
54. Рысс Е.С. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. // Мир медицины, - 1998. - №6 - (компьютерная версия).
55. Саблин О.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и ее внепищеводные проявления: клинико-диагностическое значение двигательных дисфункций верхних отделов пищеварительного тракта: дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.28 / Саблин Олег Александрович— СПб, 2004. – 316 с.
56. Сенкевич, Н.Ю. Оценка влияния образовательных программ в пульмонологии (Астма-школы) на качество жизни больных бронхиальной астмой (первый опыт применения в России опросника SF-36 в пульмонологии) / Н.Ю. Сенкевич, А.С. Белевский, А.Г. Чучалин // Пульмонология. – 1997. – № 3. – С. 18–22.
57. Таранченко Ю. В. Клинико-морфологические особенности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных ишемической болезнью сердца / Ю.В. Таранченко, Л.А. Звенигородская // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2002. – № 2. – С. 168-171.
58. Тиганов А.С. Методологические проблемы и перспективы исследования качества жизни // Круглый стол. Качество жизни. – М., 1994. – С.166-180.
59. Ткач С.М. Современные взгляды на особенности клинических проявлений, диагностику и лечение неэрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. / Ткач С.М, Кузенко Ю.Г. // Сучасна гастроентерологія – 2006. - N.4 (30). – С. 72-76.
60. Трифонов М.М. Внутрижелудочная рН-метрия: клинические методики и приборы / М.М. Трифонов // Здоровоохранение и медтехника. – 2003. – № 4. – С. 40–41.

61. Трухманов А.С гастроэнтерологии: клинические особенности и влияние на качество жизни пациентов / А.С. Трухманов, И.В. Маев // Русский медицинский журнал. – 2004. – Т. 12, N23. – С. 1344-1348.
62. Трухманов А.С. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: клинические варианты, прогноз, лечение. автореф. дис. ...д-ра мед. наук: 14.00.05 / Трухманов Александр Сергеевич – М., 2008. - 41 с.
63. Федоров Е.Д. Стандарты эндоскопической диагностики ГЭРБ в России / Е.Д. Федоров // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2004. – № 5. – С. 22-28.
64. Циммерман Я.С. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: состояние проблемы и дискуссионные вопросы / Я.С. Циммерман // Эксп. клин, гастроэнтерол. – 2004. – № 2. – С. 70-78.
65. Чернякевич С.А. Моторная функция верхних отделов пищеварительного тракта в норме и при патологии / С.А. Чернякевич // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1998. – № 2. – С. 33-39.
66. Шальнова С.А. Факторы, влияющие на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции. / С.А. Шальнова, А.Д. Деев, Р.Г. Оганов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2005. №4. С. 4-9.
67. Шарафутдинов М.Г. Паллиативная помощь и качество жизни / М.Г.Шарафутдинов, Г.А.Новиков, О.П. Модинков // Паллиативная медицина и реабилитация. – 2000. - №4. – С.14-19.
68. Aktas, A. The effect of trimebutine maleate on gastric emptying in patients with non-ulcer dyspepsia / A. Aktas [et al.] // Ann. Nucl. Med. – 1999. – Vol. 13. – P. 231–234.
69. Al Talalwah, N. Gastrooesophageal reflux. Part 1: smoking and alcohol reduction / N. Al Talalwah, S. Woodward // Br. J. Nurs. 2013. – Vol. 22 (3). – P. 140–142, 144–146.

70. Andrici, J. Cigarette Smoking and the Risk of Barrett's Esophagus. A Systematic Review and Meta-analysis. / J Andrici, M.R. Cox, G.D. Eslick // *J Gastroenterol Hepatol* – 2013. – Vol. 28(8). – P. 1258–1273.
71. Ashem S.R. Endoscopy–negative gastroesophageal reflux disease: the hypersensitive esophagus / S.R. Ashem // *Gastroenterol. Clin. North. Am.* – 1999. – Vol. 28. – P.893–904.
72. Avidan B. Acid Reflux Is a Poor Predictor for Severity of Erosive Reflux Esophagitis / B. Avidan [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* – 2002.– Vol. 47 – P. 2565-2673.
73. Barone J.A. Cisapride: a gastrointestinal prokinetic drug / J. A. Barone [et al.] // *Ann Pharmacother.* – 1994. – Vol. 28. – P. 488-500.
74. Bell N.J.V. Appropriate acid suppression for the management of gastroesophageal reflux disease / N.J.V. Bell [et al.] // *Digestion.* - 1992.-Vol. 51(suppl. 1).-P. 59-67.
75. Blackwell J.N. Effects of domperidone on lower oesophageal sphincter pressure and gastro-oesophageal reflux in patients with peptic esophagitis. Progress with domperidone / J.N. Blackwell, R.C. Heading, M.R. Fettes // *Royal Society of Medicine: International Congress and Symposium Series.* Vol 36. - 1981. - P. 57.
76. Boeckxstaens G.Y. Pathophysiology, diagnosis, and treatment of gastroesophageal reflux disease / G.Y. Boeckxstaens, G.N.J. Tytgat // *Curr. Opin. Gastroenterol.* – 1996. – Vol. 12. – P. 365-372.
77. Bremner R.M. Pharyngeal swallowing. The major factor in clearance of esophageal reflux episodes / R.M. Bremner [et al.] // *Ann. Surg.* – 1993. – Vol. 218. – P.364-369.
78. Bright-Asare P. Cimetidine, metoclopramide, or placebo in the treatment of symptomatic gastroesophageal reflux / P. Bright-Asare, M. El-Bassoussi // *J. Clin. Gastroenterol.* – 1980. – Vol. 2. – P. 149-156.
79. Cadiot G. Multivariate analysis of pathophysiological factors in reflux esophagitis / G. Cadiot [et al.] // *Gut.* — 1997. - Vol. 40. - P. 167-174.

80. Calmiche J.P., The pathophysiology of gastroesophageal reflux disease: An overview / J.P. Calmiche, J. Janssens // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1995. – Vol. 30 (suppl. 211). – P. 7-18.
81. Calmiche J.P. Treating the symptoms of gastro-oesophageal reflux disease: double-blind comparison of omeprazole and cisapride. / J.P. Calmiche, P. Barthelemy, B. Hamelin // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1997. – Vol.11. – №4. – P.765-773.
82. Carlsson R. Relationship between symptoms, endoscopic findings and treatment outcome in reflux esophagitis (abstract) / R. Carlsson [et al.] // *Gastroenterol.* – 1996. – Vol. 110. – P. A77.
83. Çela, L. Lifestyle Characteristics and Gastroesophageal Reflux Disease: A Population-Based Study in Albania / L. Çela [et al.] // *Gastroenterology Research and Practice.* – 2013. Article ID 936792. – 7 p.
84. Chacaltana, A. Prevalence, clinical-endoscopic characteristics and predictive factors of Barrett's Esophagus in endoscopic screening for gastric cancer. / A. Chacaltana [et al.] // *Rev. Gastroenterol. Peru.* – 2009. – Vol. 29. P. 24–32.
85. Chaddock, R. E. (1925), *Principles and Methods of Statistics.* Houghton Mifflin Company, The Riverside Press, Cambridge.
86. Chiba N. Speed of healing and symptom relief in Grade II to IV gastroesophageal reflux disease: a metaanalysis / N. Chiba [et al.] // *Gastroenterology.* – 1997. – Vol. 112. – P. 1798-1810.
87. Corazziari E. Role of opioid ligands in the irritable bowel syndrome / E. Corazziari // *Can. J. Gastroenterol.* – 1999. – Vol.13. – P. 71-75.
88. Dahan R. Effet de cinq médicaments modificateurs de la motricité gastrique sur la vitesse d'évacuation d'un repas dyspeptogène chez l'homme sain. (Abstract) / R Dahan, P. Leger, C. Caulin // *Gastroenterol Clin Biol.* – 1984. – Vol.9. – 24A.
89. Danne O. Maléate de trimébutine et sécrétion gastrique chez l'homme sain. (Abstract) / O. Danne [et al.] // *Gastroenterol Clin Biol* 1987; 11: 267A.

90. Dean B.B. The burden of illness of gastro-oesophageal reflux disease: impact on work productivity. / B.B. Dean [et al.] // *Aliment Pharmacol Ther.* –2003. Vol.17(10). – P. 1309–1317.
91. Delvaux M. Trimebutine: mechanism of action, effects on gastrointestinal function and clinical results / M. Delvaux, D. Wingate // *J. Int. Med. Res.* – 1997. – Vol. 25. – P. 225-246.
92. Dennish, G.W. Inhibitory effect of smoking on the lower esophageal sphincter / G.W. Dennish, D.O. Castell // *N. Engl. J. Med.* – 1971. – Vol. 284. – P. 1136.
93. Dent J. Gastroesophageal reflux disease / J. Dent // *Digestion* – 1998. – Vol. 59. – P. 433-445.
94. Dent, J. An evidence-based appraisal of reflux disease management - the Genval Workshop Report / J. Dent [et al.] // *Gut.* – 1999. – Vol. 44. – P. 1-16.
95. Desai, T.K. The incidence of oesophageal adenocarcinoma in non-dysplastic Barretts oesophagus / T.K. Desai // *Gut.* – 2012. – Vol.61(7). – P. 970–976
96. Diaz-Rubio M. Symptoms of gastroesophageal reflux: prevalence, severity, duration and associated factors in a Spanish population / M. Diaz-Rubio [et al.] // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2004. – Vol.19. – P. 95-105.
97. Dimenas E. Methodological aspects of evaluation of quality of life in upper gastrointestinal diseases / E. Dimenas // *Scand J Gastroenterol.* – 1993. Vol.28(suppl. 199). – P. 18 -21
98. Dinis-Ribeiro M. Validity of Serum Pepsinogen I/II Ratio for the Diagnosis of Gastric Epithelial Dysplasia and Intestinal Metaplasia during the Follow-Up of Patients at Risk for Intestinal-Type Gastric Adenocarcinoma. / M. Dinis-Ribeiro [et al.] // *Neoplasia* – 2004. – Vol.6(5). – P. 449-456
99. Dhanda, R. Classifying change with the Sickness Impact Profile for nursing homes (SIP-NH) / R. Dhanda [et al.] // *Aging.* – 1995. – Vol. 7. – P. 228–233.
100. Dodds W. Analysis of spontaneous gastroesophageal reflux and esophageal acid clearance in patients with reflux esophagitis / W. Dodds [et al.] // *J. Gastrointestinal. Motil.* – 1990. – Vol. 2. – P. 79-89.

101. Edelstein, Z.R. Risk factors for Barrett's esophagus among patients with gastroesophageal reflux disease: a community clinic-based case-control study. / Z.R. Edelstein [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2009. Vol. 104. P. 834–842.
102. Egan L.J. CYP2C19 pharmacogenetics in the clinical use of proton-pump inhibitors for gastro-oesophageal reflux disease: variant alleles predict gastric acid suppression, but not oesophageal acid exposure or reflux symptoms / L.J. Egan [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2003. – Vol.17(12). – P.1521-1528.
103. Eisen G. The epidemiology of gastroesophageal reflux disease: what we know and what we need to know / G. Eisen [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2001. – Vol. 96. – P. 16-18.
104. El-Serag H.B. Gastroesophageal reflux among different racial groups in the United States / H.B. El-Serag [et al.] // *Gastroenterology.* – 2004. – Vol. 126. – P. 1692-1699.
105. El-Serag H.B. Anthropometric correlates of intragastric pressure / H.B. El-Serag [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 41. – P. 887-891.
106. Fass R. Gastroesophageal reflux disease-should we adopt a new conceptual framework? / Fass R, Ofman JJ. // *Am J Gastroenterol.* – 2002. – Vol.97(8). – P.1901-1909.
107. Fass R. Distinct phenotypic presentations of gastroesophageal reflux disease: a new view of the natural history. / R. Fass // *Dig Dis.* – 2004. – Vol.22(2) – P.100-107.
108. Fass R. Non-erosive reflux disease (NERD) and erosive esophagitis--a spectrum of disease or special entities? / R. Fass // *Z Gastroenterol.* – 2007. – Vol.45(11) – P.1156-1163.
109. Feldman M. Histamine<sub>2</sub>-receptor antagonists: standard therapy for acid-peptic diseases. / M. Feldman, M.E. Burton // *N. Engl. J. Med.* – 1990. – Vol.323. – P. 1672-1680.

110. Fouad, Y.M. Barrett's esophagus: prevalence and risk factors in patients with chronic GERD in Upper Egypt. / Y.M. Fouad [et al.] //World J. Gastroenterol. – 2009. Vol. 15. – P. 3511–3515.
111. Frazzoni M. Pathophysiological characteristics of the various forms of gastroesophageal reflux disease. Spectrum disease or distinct phenotypic presentations? / M. Frazzoni [et al.] // Dig Liver Dis. – 2006. – Vol.38(9) – P.643-648.
112. Friedenber, F.K. Prevalence and risk factors for gastroesophageal reflux disease in an impoverished minority population / F.K. Friedenber [et al.] // Obes Res Clin Pract. – 2010. Vol. 4 (4). – P. 261–269.
113. Fry LC. Functional heartburn, nonerosive reflux disease, and reflux esophagitis are all distinct conditions – a debate / L.C. Fry, K. Monkemuller, P. Malfertheiner // Con. Curr GERD Rep – 2007. – Vol. 1 – 267–272.
114. Gerety, M.B. The Sickness Impact Profile for nursing homes (SIP-NH) / M.B. Gerety [et al.] // J. Gerontol. – 1994. – Vol. 49. – P. 2–8.
115. Germana B. Clinical usefulness of serum pepsinogens I and II, gastrin-17 and anti-Helicobacterpylori antibodies in the management of dyspeptic patients in primary care. / B. Germana [et al.] // Digestive and Liver Disease – 2005. – Vol.3. P. 501-508.
116. Gritz E.R. The effect of nicotine on the delay of gastric emptying. / E.R. Gritz [et al.] //Aliment Pharmacol Ther. – 1988. – Vol.2. P. 173-178.
117. Hanson M. Gastric emptying in smokers. / M. Hanson, B Lilja // Scand J Gastroenterol. – 1987. Vol.22. P.1102-1104.
118. Harasawa S. Effects of Cerekinon on the gastric emptying. / S. Harasawa // Ther Res. – 1985. – Vol.3. P. 782–787.
119. Heartburn across America: a Gallop Organization National Survey. — Princeton, NJ: Gallop Organization, 1998. 1342 p.
120. Hemingway H. Is the SF-36 a valid measure of change in population health? Results from the Whitehall 11 study / H. Hemingway. [et al.] // Br. Med. J. – 1997. – Vol. 315. – P.1273–1279.

121. Henke C.J. Work loss costs due to peptic ulcer disease and gastroesophageal reflux disease in a health maintenance organization. / C.J. Henke [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2000. – Vol.95. – P.788–792.
122. Holloway R.H. Pathophysiology of gastroesophageal reflux. Lower esophageal sphincter dysfunction in gastroesophageal reflux disease / R. H. Holloway, J. Dent // *Gastroenterol. Clin. North. Am.* – 1990. – Vol.19. – P. 517-535.
123. Hunt R.H. The relationship between the control of pH and healing and symptom relief in gastroesophageal reflux disease / R.H. Hunt // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 1995. – Vol.9. – P. 3-7.
124. Iestra J.A. Effect Size Estimates of Lifestyle and Dietary Changes on All-Cause Mortality in Coronary Artery Disease Patients. A systematic review. / J.A. Iestra [et al.] // *Circulation*, – 2005. – Vol.112. – P. 924-934.
125. Jankowski J.A. Molecular evolution of the metaplasia-dysplasia-adenocarcinoma sequence in the esophagus / J.A. Jankowski [et al.] // *Am J Pathology* – 1999. – Vol.154 - №4 – P.965-973.
126. Jones R. Development of the GerdQ, a tool for the diagnosis and management of gastro-oesophageal reflux disease in primary care. / R. Jones [et al.] // *Aliment Pharmacol. Ther.* – 2009. Vol.30. P. 1030–1038.
127. Johnson L.F. Twenty-four-hour pH monitoring of the distal esophagus. A quantitative measure of gastroesophageal reflux. / L.F. Johnson, T.R. DeMeester // *Am J Gastroenterol.* – 1974. – Vol.62. – P.325–332.
128. Johnson L.F. Development of the 24-hour intraesophageal pH monitoring composite scoring system / L.F. Johnson, T.R. DeMeester // *J. Clin. Gastroenterol.* – 1986. – Vol.1. – P. 747-67.
129. Johnson D.A., Fennerty M.B. Heartburn severity underestimates erosive esophagitis severity in elderly patients with gastroesophageal reflux disease / D.A. Johnson, M.B. Fennerty // *Gastroenterology.* – 2004. – Vol. 126 (3). – P. 660-664.

130. Kadakia S.C. Effect of cigarette smoking on gastroesophageal reflux measured by 24-h ambulatory esophageal pH monitoring. / S.C. Kadakia [et al.] // *Am J Gastroenterol.* – 1995. – Vol.90(10). – P.1785-90.
131. Kahrilas P.J. Gastroesophageal reflux disease / P.J. Kahrilas // *JAMA.* – 1996. – Vol.276. – P. 933-938.
132. Kahrilas P.J. Anatomy and physiology of the gastroesophageal function / P.J. Kahrilas // *Gastroenterol. Clin. North. Am.* – 1997. – Vol.26. – P. 467-486.
133. Kahrilas P.J. Increased frequency of transient lower esophageal sphincter relaxation induced by gastric distention in reflux patients / P.J. Kahrilas [et al.] // *Gastroenterology.* – 2000. – Vol.118. – P.688-695.
134. Kamiya, T. Effects of trimebutine maleate on gastric motility in patients with gastric ulcer / T. Kamiya [et al.] // *J Gastroenterol.* – 1998. – Vol. 6. – P. 823–827.
135. Katz P.O. Optimizing medical therapy for gastroesophageal reflux disease: state of the art / P.O. Katz // *Reviews in gastroenterological disorders.* – 2003. – Vol.3(2). – P. 59-69.
136. Kountouras, J. Efficacy of trimebutine therapy in patients with gastroesophageal reflux disease and irritable bowel syndrome / J. Kountouras // *Hepatogastroenterology.* – 2002. – Vol. 49. – P. 193–197.
137. Labenz J. Prospective follow-up data from the ProGERD study suggest that GERD is not a categorical disease. / J. Labenz [et al.] // *Am J Gastroenterol* – 2006. – Vol.101– P.2457– 2462.
138. Lam H.G.T. Acute noncardiac chest pain in a coronary care unit: evaluation by 24-hour pressure and pH monitoring of the esophagus / H.G.T. Lam [et al.] // *Gastroenterology.* – 1992. – Vol.102. – P. 453-460.
139. Lind T. Heartburn without oesophagitis: efficacy of omeprazole therapy and features determining therapeutic response / T. Lind [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1997. – Vol.32. – P. 974-979.

140. Locke G.R. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a populationbased study in Olmsted Country, Minnesota / Locke G.R. [et al.] // *Gastroenterol.* – 1997. – Vol.112. – P. 1448—1456
141. Locke GR. Natural history of nonerosive reflux disease. Is all gastroesophageal reflux disease the same? What is the evidence? / Locke GR.// *Gastroenterol Clin North Am.* – 2002. Vol.31(4 Suppl). – P.59-66.
142. Longstreth, W.T. Utility of the sickness impact profile in Parkinson`s disease / W.T. Longstreth [et al.] // *J. Geriatr. Psych. Neurol.* – 1992. – Vol. 5, N 3. – P.142–148.
143. Louis Harris & Associates. GERD in America, 1997: a two year follow-up study // Louis Harris & Associates. - New York, USA. 1997. 347 P
144. Lundell, L.R. Endoscopic Assessment of Oesophagitis: Clinical and Functional Correlates and Further Validation of the Los Angeles Classification. / L.R. Lundell [et al.] // *Gut.* – 1999. – Vol.45. P. 172–180.
145. Malfertheiner P, Selgrad M, Bornschein J. Helicobacter pylori: clinical management. / P. Malfertheiner, M. Selgrad, J. Bornschein // *Curr Opin Gastroenterol.* – 2012. Vol.28(6). P. 608-614.
146. Mansour-Ghanaei, F. The epidemiology of gastroesophageal reflux disease: a survey on the prevalence and the associated factors in a random sample of the general population in the Northern part of Iran / F. Mansour-Ghanaei [et al.] // *Int. J. Epidemiol Genet.* – 2013. Vol. 4 (3). – P. 175–182.
147. Matsuki, N. Lifestyle factors associated with gastroesophageal reflux disease in the Japanese population / N. Matsuki [et al.] // *J. Gastroenterol.* – 2013. Vol. 48 (3). – P. 340-349.
148. Mazzone O. Trimebutina e motilita gastrica: studio tensiografico. / O.Mazzone [et al.] // *Clin Ter* – 1980. – Vol.95. P. 629–635.
149. McDougall N.I. Natural history of reflux oesophagitis: a 10-year follow up of its effect on patient symptomatology and quality of life / N.I. McDougall [et al.] // *Gut.* – 1996. – Vol.38. – P. 481-486.

150. McHorney, C.A. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36): 11. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs / C.A. McHorney, J.E. Ware, A.E. Raczek // *Med. Care.* – 1993. – Vol. 31. – P. 247–263.
151. McHorney, C.A. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36): Tests of data quality, scaling assumptions and reliability across diverse patient groups / C.A. McHorney [et al.] // *Med. Care.* – 1994. – Vol. 32. – P.40–66.
152. Meyers L.R., Orlando R.C. In vivo bicarbonate secretion by human esophagus / L.R. Meyers, R.C. Orlando // *Gastroenterology.* – 1992. – Vol.103. – P. 1174-1178.
153. Miller, G. Smoking delays gastric emptying of solids / G. Miller [et. al] // *Gut.* – 1989. – Vol. 30(1). – P. 50-53
154. Mittal R.K. The esophagogastric junction / R.K. Mittal, D. H. Balaban // *New Engl. J. Med.* – 1997. – Vol. 336. – P. 924-932.
155. Modlin I. GERD 2004: Issues from the past and a consensus for the future / I. Modlin, M. Kidd // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* – 2004. – Vol.18. – P. 55-66.
156. Modlin I. Gastro-esophageal reflux disease - then and now / L. Moldin [et al.] // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2004. – Vol.38. – P. 390-402.
157. Monajemzadeh, M. Is There any Association Between Passive Smoking and Esophagitis in Pediatrics? / M. Monajemzadeh [et al.] // *Iran J Pediatr.* – 2013. Vol. 23 (2). – P.194–198.
158. Murray J.A. The fall and rise of the hiatal hernia / J.A. Murray, M. Gamillery // *Gastroenterology.* – 2000. – Vol.119. – P. 1779-1794.
159. Namiot Z. Human esophageal secretion: mucosal response to luminal acid and pepsin / Z. Namiot [et al.] // *Gastroenterology.* – 1994. – Vol.106. – P. 973-981.
160. Nasi A. Gastroesophageal reflux disease: clinical, endoscopic, and intraluminal esophageal pH monitoring evaluation / A. Nasi [et al.] // *Dis. Esoph.* – 2001. – Vol.14(1). – P. 41-49.

161. Navarro-Rodriguez T. Functional heartburn, nonerosive reflux disease, and reflux esophagitis are all distinct conditions – a debate / Navarro-Rodriguez T, Fass R.// *Pro. Current GERD Rep.* – 2007. – Vol.1– P. 259–266.
162. Ness-Jensen, E. Tobacco smoking cessation and improved gastroesophageal reflux: a prospective population-based cohort study: the HUNT study / E. Ness-Jensen [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2014. Vol. 109 (2). – P. 171-177.
163. Okano H. Effect of trimebutine maleate on emptying of stomach and gallbladder and release of gut peptides following a solid meal in man. / H. Okano [et al.] // *Dig Dis Sci.* – 1993. – Vol.38. P. 817–823.
164. Pace F. Gastroesophageal reflux disease is a progressive disease. / Pace F, Pallotta S, Vakil N // *Dig Liver Dis.* - 2007. – Vol.39 – p.409–414.
165. Pehl C. Effect of smoking on the results of esophageal pH measurement in clinical routine. / C. Pehl [et al.] // *J Clin Gastroenterol.* – 1997 – Vol.25(3). P.503-506.
166. Ponzer, S. H. Functional outcome and quality of life in patients with Type B ankle fractures: a two-year follow-up study / S. Ponzer [et al.] // *J. Orthop. Trauma.* – 1999. – Vol. 13, N 5. – P. 363–368.
167. Rath, H.C. Comparison of interobserver agreement for different scoring systems for reflux esophagitis; impact of level of experience. / H.C. Rath [et al.] // *Gastrointest Endosc.* – 2004. – Vol. 60. – P. 44–49.
168. Revicki D.A. The impact of gastroesophageal reflux disease on health-related quality of life. / D.A. Revicki [et al.] // *Am J Med.* – 1998. – Vol.104(3). – P. 252-258.
169. Ronkainen, J. Prevalence of Barrett's esophagus in the general population: an endoscopic study. / J. Ronkainen [et al.] // *Gastroenterology* – 2005. – Vol. 129. – P. 1825–1831.
170. Savary M. *The Oesophagus: Handbook and Atlas of Endoscopy.* - Switzerland. / M. Savary, G. Miller // Gassman AG. – 1978. – 735 p.

171. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: Pathophysiology (diagnosis) management / ed. M. Feldman, B.F. Schar-Schmidt, M.H. Sleisenger. – 6th ed. – 1998. – 2046 p.
172. Sloan S. Impairment of esophageal emptying with hiatal hernia / S. Sloan, P.J. Kahrilas // *Gastroenterology* – 1991. – Vol.100. – P. 596-605.
173. Shaheen N.J. Is there publication bias in the reporting of cancer risk in Barrett's esophagus? / N.J. Shaheen [et al.] // *Gastroenterology*. – 2000. – Vol. 119 – P.333–338.
174. Sipponen P. Patients with Barrett's esophagus show low circulating levels of gastrin-17. / P. Sipponen [et al.] // *World J Gastroenterol* – 2005. – Vol. 11(38). – P.5988-5992
175. Smith, K.J. Current and past smoking significantly increase risk for Barrett's esophagus. / K.J. Smith [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2009. – Vol. 7. P. 840–848.
176. Spencer J. Prolonged pH recording in the study of gastro-oesophageal reflux / J. Spencer // *BrJSurg.* – 1969. – Vol. 56. – P. 912-914.
177. Spitzer, W.O. State of science 1986. Quality of life and functional status as target variables for research / W.O. Spitzer // *J. Chronic Dis.* – 1987. – Vol. 40, N 6. – P. 465–471.
178. Stanghellini V. Unsolved problems in the management of patients with gastro-oesophageal reflux disease. / V. Stanghellini [et al.] // *Digest Liver Dis* – 2002. – [et al.] Vol.34. P. 843-848.
179. Suyama T. Studies on clinical effects of Trimebutine on gastric emptying time using double sampling method. / T. Suyama [et al.] // *Jpn Arch Intern Med* – 1980. – Vol.27. P. 159–167.
180. Tack J. Gastroesophageal reflux disease poorly responsive to single-dose proton pump inhibitors in patients without Barrett's esophagus: acid reflux, bile reflux, or both? / J. Tack [et al.] // *Am J Gastroenterol.* – 2004. – Vol.99 – P.981–989.

181. Tack J. Review article: role of pepsin and bile in gastro-oesophageal reflux disease. / J. Tack [et al.] // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2005. – Vol.22 Suppl 1– P.48-54.
182. Tobey N. A. Systemic factors in esophageal mucosal protection / N.A. Tobey // *Digestion.* - 1995. - Vol. 56 (Suppl. 1). - P. 38-44.
183. Taylor, S.H. Drug therapy and quality of life in angina pectoris / S.H. Taylor // *Amer. Heart J.* – 1987. – Vol. 114, N 1, Pt. 2. – P. 234–240.
184. Vakil N. Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. / N. Vakil [et al.] // *Am J Gastroenterol.* – 2006. [et al.] – Vol.101(8). P. 1900-1920.
185. Vauhkonen M, Helske T et al. *Helicobacter* 2008; 13 (5): 473
186. Wan Jing-jing. The Study on Effect of Rabeprazole and Trimebutine Maleate on DGR of GERD Patients. / J.J. Wan [et al.] // «*Journal of Henan University of Science & Technology(Medical Science)*». – 2012. – №01. – P. 23–25
187. Ware, J.E. A 12-item short-form health survey. Construction of scales and preliminary tests of reliability and validity / J.E. Ware [et al.] // *Med. Care.* – 1996. – Vol. 34. – P.220–233.
188. Wahlqvist P. Measuring lost productivity in patients with gastro-oesophageal reflux disease using a productivity questionnaire (WPAIGORD). / P. Wahlqvist [et al.] // *Medical Decision Making.* – 1999. – Vol.19. P.532.
189. Weindberger, M. Generic versus disease specific health status measures: Comparing the Sickness Impact Profile and the Arthritis Impact Measurement Scales / M.Weindberger, G.P. Samsa, W.M. Tierney [et al.] // *J. Rheum.* – 1992. – Vol. 19, N 4. – P. 543–546.
190. Wiklund, I. Update on health-related quality of life in patients with gastroesophageal reflux disease. / I. Wiklund, N.J. Talley // *Expert Rev. Pharm. Outcomes Res.* – 2003. – Vol.3. P.341-350

**ПРИЛОЖЕНИЕ 1****Опросник-анкета пациентов с ГЭРБ**

ФИО: \_\_\_\_\_

Пол: М  Ж 

Дата рождения: \_\_\_\_\_ г.

Адрес: \_\_\_\_\_

Контактные телефоны: моб. \_\_\_\_\_, дом. \_\_\_\_\_

**Пищеводные жалобы:**

- Изжога
- Кислая отрыжка
- Отрыжка воздухом
- Затрудненное глотание (дисфагия)
- Болезненное глотание (одинофагия)
- Ощущение «кома» в горле
- Боль эпигастральной области, в проекции мечевидного отростка (возникает после еды, при наклонах, ночью)

**Вне пищеводные жалобы:**

- Кашель
- Боль за грудиной, часто связанную с приемом пищи, физическими свойствами пищи, положением тела ( купирующаяся при приеме щелочных минеральных вод или антацидов)
- Охриплость голоса
- Одышка, чаще возникающая в положении лежа
- Слюнотечение
- Эрозии в ротовой полости
- Вздутие живота
- Тошнота
- Рвота

- Иные \_\_\_\_\_

Курит: Да  Нет

Сколько сигарет в день: 1-5 , 6-10 , 11-15 , 16-20 , более 20

Как давно: до 1 года , 1-5 лет , 6-10 лет , 11-15 лет , 16-20 лет , более 20 лет

Индекс курильщика:

$$\frac{\text{кол. сиг. в день} \times \text{стаж курения (лет)}}{20}$$

1-5 , 6-10 , 11-15 , 16-20 , более 20

Тест Фагерстрема (определение никотиновой зависимости)

Вопросы	Варианты ответов
1. Через сколько времени после пробуждения Вы закуриваете первую сигарету?	a) В течении первых 5-и минут <input type="checkbox"/> (3 бала) b) От 6 до 30 минут <input type="checkbox"/> (2 бала) c) От 31 до 60 минут <input type="checkbox"/> (1 бал) d) Более чем на 60 мин <input type="checkbox"/>
2. Тяжело ли Вам воздержаться от курения в тех местах, где оно запрещено?	a) Да <input type="checkbox"/> (1 бал) b) Нет <input type="checkbox"/>
3. От какой сигареты Вам было бы тяжелее всего воздержаться?	a) От утренней <input type="checkbox"/> (1 бал) b) От последней <input type="checkbox"/>
4. Сколько сигарет в день Вы выкуриваете?	a) 10 или менее <input type="checkbox"/> b) От 11 до 20 <input type="checkbox"/> (1 бал) c) От 21 до 30 <input type="checkbox"/> (2 бала) d) Более 30 <input type="checkbox"/> (3 бала)
5. Когда Вы больше курите – утром или на протяжении дня?	a) Утром <input type="checkbox"/> (1 бал) b) На протяжении дня <input type="checkbox"/>
6. Курите ли Вы во время болезни, когда Вы должны придерживаться постельного режима?	a) Да <input type="checkbox"/> (1 бал) b) Нет <input type="checkbox"/>

Результат теста: от 0 до 3 баллов – низкий уровень, от 4 до 5 – средний уровень, от 6 до 10 баллов – высокий уровень.

Наследственная отягощенность: есть , нет

Диагноз: \_\_\_\_\_

Сопутствующие заболевания: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Гастропатология в целом есть , нет

Кислотозависимые заболевания есть , нет

Онкологическая есть , нет

Аллергологическая патология есть , нет

Бронхиальная астма есть , нет

Артериальное давление \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

ЛОР патология есть , нет

### **Лабораторное и инструментальное обследование**

1. клинико-anamnestическое и лабораторное обследование:
2. анкетирование с помощью опросника по клиническим симптомам ГЭРБ:
3. внутрижелудочная рН-метрия с использованием шестиканального зонда:
4. эндоскопическое исследование:
5. морфологическое исследование слизистой пищевода:
6. определение  $N. pylori$  с помощью уреазного теста:
7. использование тестовой панели «Гастропанель» при скрининге и диагностике ГЭРБ:
8. пульсоксиметрия, спирограмма:
9. ЭКГ
10. консультация ЛОР врача
11. оценка качества жизни (опросник SF-36):

Физический компонент здоровья	
Физическое функционирование	
Ролевое физическое функционирование	
Интенсивность боли	
Общее состояние здоровья	
Психологический компонент здоровья	
Жизненная активность	
Социальное функционирование	
Ролевое эмоциональное функционирование	
Психическое здоровье	

**ПРИЛОЖЕНИЕ 2**  
**ОПРОСНИК SF-36**

(русскоязычная версия, созданная и рекомендованная МЦИКЖ).

Ф. И. О. \_\_\_\_\_

Дата заполнения \_\_\_\_\_

1. В целом Вы оценили состояние своего здоровья как:

- Отличное \_\_\_\_\_ 1
- Очень хорошее \_\_\_\_\_ 2
- Хорошее \_\_\_\_\_ 3
- Посредственное \_\_\_\_\_ 4
- Плохое \_\_\_\_\_ 5

2. Как бы Вы в целом оценили свое здоровье сейчас по сравнению с тем, что было год назад

- Значительно лучше, чем год назад \_\_\_\_\_ 1
- Несколько лучше, чем год назад \_\_\_\_\_ 2
- Примерно такое же, как год назад \_\_\_\_\_ 3
- Несколько хуже, чем год назад \_\_\_\_\_ 4
- Гораздо хуже, чем год назад \_\_\_\_\_ 5

3. Следующие вопросы касаются физических нагрузок, с которыми Вы, возможно, сталкиваетесь в течение своего обычного дня.

Ограничивает ли Вас состояние Вашего здоровья в настоящее время при выполнении перечисленных ниже физических нагрузок? Если да, то в какой степени? (обведите одну цифру в каждой строке)

	Да, значительно ограничивает	Да, немного ограничивает	Нет, совсем не ограничивает
А. Тяжелые физические нагрузки, такие как бег, поднятие тяжестей, занятие силовыми видами спорта	1	2	3
Б. Умеренные физические нагрузки, такие как передвинуть стол, поработать с пылесосом, собирать грибы или ягоды	1	2	3
В. Поднять или нести сумку с продуктами	1	2	3
Г. Подняться пешком по лестнице на несколько пролетов	1	2	3
Д. Подняться пешком по лестнице на один пролет	1	2	3
Е. Наклониться, встать на колени, присесть на корточки	1	2	3
Ж. Пройти расстояние более одного километра	1	2	3
З. Пройти расстояние в несколько кварталов	1	2	3
И. Пройти расстояние в один квартал	1	2	3
К. Самостоятельно вымыться, одеться	1	2	3

4. Бывало ли за последние 4 недели, что Ваше физическое состояние вызывало затруднения в Вашей работе или другой обычной повседневной деятельности, вследствие чего (обведите одну цифру в каждой строке)

	Да	Нет
А. Пришлось сократить количество времени, затрачиваемого на работу или другие дела	1	2
Б. Выполнили меньше, чем хотели	1	2
В. Вы были ограничены в выполнении какого-либо определенного вида работы или другой деятельности	1	2
Г. Были трудности при выполнении своей работы или других дел (например, они потребовали дополнительных усилий)	1	2

5. Бывало ли за последние 4 недели, что Ваше эмоциональное состояние вызывало затруднения в Вашей работе или другой обычной повседневной деятельности, вследствие чего (обведите одну цифру в каждой строке)

	Да	Нет
А. Пришлось сократить количество времени, затрачиваемого на работу или другие дела	1	2
Б. Выполнили меньше, чем хотели	1	2
В. Выполняли свою работу или другие дела не так аккуратно как обычно	1	2

6. Насколько Ваше физическое или эмоциональное состояние в течение последних 4 недель мешало Вам проводить время с семьей, друзьями, соседями или в коллективе?

(обведите одну цифру)

- Совсем не мешало \_\_\_\_\_ 1
- Немного \_\_\_\_\_ 2
- Умеренно \_\_\_\_\_ 3
- Сильно \_\_\_\_\_ 4
- Очень сильно \_\_\_\_\_ 5

7. Насколько сильную физическую боль Вы испытывали за последние 4 недели

(обведите одну цифру)

- Совсем не испытывала \_\_\_\_\_ 1
- Очень слабую \_\_\_\_\_ 2
- Слабую \_\_\_\_\_ 3
- Умеренную \_\_\_\_\_ 4
- Сильную \_\_\_\_\_ 5
- Очень сильную \_\_\_\_\_ 6

8. В какой степени боль в течение последних 4 недель мешала Вам заниматься Вашей нормальной работой (включая работу вне дома и по дому).

(обведите одну цифру)

- Совсем не мешала \_\_\_\_\_ 1
- Немного \_\_\_\_\_ 2
- Умеренно \_\_\_\_\_ 3
- Сильно \_\_\_\_\_ 4
- Очень сильно \_\_\_\_\_ 5

9. Следующие вопросы касаются того, как Вы себя чувствовали, и каким было Ваше настроение в течение последних 4 недель. Пожалуйста, на каждый вопрос дайте один ответ, который наиболее соответствует Вашим ощущениям.

Как часто в течение последних 4 недель –

	Все время	Большую часть времени	Часто	Иногда	Редко	Ни разу
А. Вы чувствовали себя бодрой	1	2	3	4	5	6
Б. Вы сильно нервничали	1	2	3	4	5	6
В. Вы чувствовали себя такой подавленной, что ничто не могло Вас взбодрить	1	2	3	4	5	6
Г. Вы чувствовали себя спокойной и умиротворенной	1	2	3	4	5	6
Д. Вы чувствовали себя полной сил и энергии	1	2	3	4	5	6
Е. Вы чувствовали себя упавшей духом и печальной	1	2	3	4	5	6
Ж. Вы чувствовали себя измученной	1	2	3	4	5	6
З. Вы чувствовали себя счастливой	1	2	3	4	5	6
И. Вы чувствовали себя уставшей	1	2	3	4	5	6

10. Как часто за последние 4 недели Ваше физическое или эмоциональное состояние мешало Вам активно общаться с людьми (навещать друзей, родственников и т.п.)?

- Все время \_\_\_\_\_ 1
- Большую часть времени \_\_\_\_\_ 2
- Иногда \_\_\_\_\_ 3
- Редко \_\_\_\_\_ 4
- Ни разу \_\_\_\_\_ 5

11. Насколько **верным** или **неверным** представляется по отношению к Вам каждое из ниже перечисленных утверждений? (обведите одну цифру в каждой строке)

	Определенно верно	В основном верно	Не знаю	В основном не верно	Определенно не верно
А. Мне кажется, что я более склонна к болезням, чем другие	1	2	3	4	5
Б. Мое здоровье не хуже, чем у большинства знакомых	1	2	3	4	5
В. Я ожидаю, что мое здоровье ухудшится	1	2	3	4	5
Г. У меня отличное здоровье	1	2	3	4	5