**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ ТА НАУКИ УКРАЇНИ**

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВʼЯ УКРАЇНИ**

**Сумський державний університет**

**Медичний інститут**

**Кафедра внутрішньої медицини післядипломної освіти**

**Січненко Анастасія Анатоліївна**

УДК: 616.248-036.12-036.87:616.333-008.6

**ОПТИМІЗАЦІЯ КОНТРОЛЮ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ АСОЦІЙОВАНОЇ З ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЮ РЕФЛЮКСНОЮ ХВОРОБОЮ**

14.01.02. – внутрішні хвороби

**Робота на здобуття кваліфікації ступеня магістра**

**Науковий керівник:**

**Приступа Людмила Никодимівна**

професор, доктор медичних наук

**СУМИ – 2016**

**ЗМІСТ**

[ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ 3](#_Toc446020693)

[ВСТУП 4](#_Toc446020694)

[РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ…………………………………………………..7](#_Toc446020695)

[1.1. Бронхіальна астма та методи контролю 7](#_Toc446020696)

[1.2. Клінічні та патогенетичні особливості бронхіальної астми асоційованої з гастроезофагеальною рефлюксною хворобою 9](#_Toc446020697)

[1.3. Особливості фармакотерапії бронхіальної астми асоційованої з ГЕРХ 14](#_Toc446020698)

[РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ 17](#_Toc446020699)

[2.1. Клінічна характеристика хворих 17](#_Toc446020700)

[2.2. Хід дослідження 18](#_Toc446020701)

[2.3. Методи дослідження 20](#_Toc446020702)

[РОЗДІЛ 3. Результати дослідження 22](#_Toc446020703)

[3.1. Оцінка динаміки рівнів контролю бронхіальної астми у хворих з ГЕРХ](#_Toc446020704)………………………………………………………………………………………………………………………………………………22

[3.2. Оцінка динаміки показників функції зовнішнього дихання у хворих на бронхіальну астму з ГЕРХ 25](#_Toc446020706)

[ВИСНОВКИ 30](#_Toc446020707)

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ……………………………………...31

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

БА – бронхіальна астма

ГЕРХ – гастроезофагеальна рефлюксна хвороба

ГКС – глюкокортикостероїди

ІГКС – інгаляційні глюкокортикостероїди

ЧГКС – чутливість до глюкокортикоїдів

ЖЄЛ – життєва ємність леген

ОФВ1 – об’єм форсованого видиху за першу секунду

МОШ25, МОШ50, МОШ75 – максимальна об’ємна швидкість повітря на рівні видиху 25%, 50%, 75% форсованої життєвої ємності легень

ПОШвид – пікова об’ємна швидкість видиху

ФЗД – функція зовнішнього дихання

ДШ- дихальні шляхи

ІПП- інгібітори протонної помпи

ТДБА – β2-агоністи тривалої дії

КДБА - β2-агоністи короткої дії

ХЛ – холінолітики

ЄФГДС- єзофагофіброгастродуоденоскопія

ЖЗ – життєздатність

ВСТУП

Бронхіальна астма (БА) – одне із найбільш розповсюджених хронічних захворювань і розглядається в сучасному суспільстві не лише як значна медична, але і як соціальна проблема. За даними епідеміологічних досліджень, поширеність БА у світі коливається в середньому в межах від 1% до 18%. Вивчення проблеми БА, має багаторічну історію, однак, не зважаючи на велику кількість робіт, присвячених етіології, патогенезу, лікуванню, ріст захворюваності БА збільшується.

В останні десятиріччя, завдяки розробкам нових програм по контролю та лікуванню БА та нових препаратів, показники смертності та інвалідності повинні були знизитися, але бажаного ефекту ми не бачимо. Повний контроль над БА визначається як: відсутність симптомів вдень, відсутність нічного пробудження через БА, відсутність потреби у невідкладному лікуванні, відсутність обмежень активності та фізичного навантаження, відсутність загострень, нормальна функція легенів.

Згідно з сучасними рекомендаціями, досягнення загального контролю є основною метою лікування хворих на БА. Опитувальник ACQ є інструментом для оцінки БА, який сьогодні найчастіше використовується у клінічних дослідженнях.

Але існує вірогідність недостатнього контролю БА при наявності багатьох методів контролю БА, очевидно це пов’язано з неоднорідними етіопатогенетичними аспектами БА. Особливо звертають увагу аспекти міжорганних і міжсистемних взаємодій при формуванні захворювання. Поєднання БА із патологією травного тракту – одне з найбільш частих, клінічно різноманітних і тяжких, яке ускладнює її перебіг і робить істотний внесок у формування синдрому взаємного обтяження.

Одним з найчастіших поєднань вважають поєднання БА з гастроезофагеальною рефлюксною хворобою (ГЕРХ). ГЕРХ може, як імітувати симптоми бронхіальної астми(особливо нічні напади), так і обтяжувати загальний перебіг БА.

За результатами епідеміологічних досліджень, проведених у багатьох країнах світу, частота ГЕРХ у загальній популяції становить до 60%. . Асоціація ГЕРХ та БА зустрічається у 65% хворих, при цьому у 24% рефлюкс клінічно не проявляється. Висока розповсюдженість асоціації БА з ГЕРХ, різноманітність клінічних проявів , велика кількість позастравохідних симптомів, що утрудняє діагностику та призводить до гіпердіагностики деяких захворювань і погіршує їх перебіг, можливість розвитку серйозних ускладнень, обумовлює медико-соціальний характер даної асоціації, її актуальність та диктує необхідність подальшого поглибленого вивчення впливу ГЕРХ на перебіг, контроль БА,що, безсумнівно, буде сприяти своєчасному призначенню диференційованої терапії з урахуванням патогенетичних механізмів і підвищенню ефективності контролю бронхіальної астми.

**Мета**: На основі провідних факторів ризику, особливостей клінічних проявів, показників комп’ютерної спірографії, ЕФГДС, оптимізувати контроль БА асоційованої з ГЕРХ

**Задачі дослідження:**

1. Дослідити частоту гастроезофагеальної рефлюксної хвороби у хворих на бронхіальну астму.
2. Оцінити тяжкість перебігу та функціональну здатність дихання у хворих на бронхіальну астму за наявності гастроезофагеальної рефлюксної хвороби.
3. Порівняти ефективність контролю бронхіальної астми за наявності гастроезофагеальної рефлюксної хвороби.
4. Дослідити ефективність контролю БА на фоні тривалого лікування ГЕРХ

**Об’єкт дослідження** – БА асоційована з ГЕРХ

**Предмет дослідження** – показники контролю БА, ФЗД хворих на БА з ГЕРХ у динаміці комбінованої терапії з ІПП порівняно з іншими видами терапії.

**Методи дослідження:**

1. Загально- клінічні методи дослідження для діагностики бронхіальної астми; гастроезофагеальної рефлюксної хвороби.
2. Опитувальник ACQ-5
3. Інструментальні методи дослідження ( ЕФГДС, комп’ютерна спірографія).
4. Статистичні методи дослідження.

.

**Наукова новизна.** Доповнено наукові дані про ефективність для визначення оптимального контролю бронхіальної астми, поєднань опитувальник ACQ-5, комп’ютерна спірографія, ЕФГДС. Доповнень про використання ІПП як додаткової оптимізації контролю БА порівняно з іншими видами фармакотерапії тяжкої неконтрольованої БА асоційованої з ГЕРХ.

**Особистий внесок здобувача.** Автором проаналізована та систематизована сучасна наукова література з даної проблеми. Проведено відбір та клінічне обстеження хворих у динаміці лікування різними схемами протиастматичної терапії. Узагальнені та проаналізовані результати клінічного та інструментального обстежень.

РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

* 1. Бронхіальна астма та методи контролю

Захворювання легень, на сьогоднішній день, є проблемою світового рівня. Найбільш важким з них є – бронхіальна астма (БА). БА залишається важливою медичною та соціальною проблемою. Починаючи із середини ХХ століття темпи поширення даної патології неухильно зростають, а науковці прогнозують збільшення кількості хворих на БА до 900 млн осіб через п‘ятнадцять років[1]

За результатами популяційних епідеміологічних досліджень,поширеність БА в більшості країн світу коливається від 1до 18%. За даними ВООЗ, в даний час від БА у всьому світі страждає 300 млн. чоловік, а до 2025р. експерти прогнозують збільшення цієї цифри ще на 100 млн. Щорічно захворювання забирає життя більше 250 тис. чоловік, а кількість хворих з діагнозом «бронхіальна астма» нестримно росте,подвоюючись кожні 15 років.

У Великобританії реєструється серед школярів 13-14 років найбільша частота симптомів, нею хворіють 12 % хлопчиків та 10 % дівчаток у віці 5-14 років, що відповідає кожному сьомому серед дітей та кожному 25-му серед дорослих. Загальні витрати на її лікування у Європі складають до 17,7 млрд євро. її поширеність складає серед дітей 6-15 років від 6,6 % у Данії 34 % ,у Новій Зеландії та 42,2 % в Австрії; серед дорослих – від 4 % у Німеччині, Іспанії та Франції до 12 % в Австралії. Серед дітей до трьох років та підлітків БА переважає у хлопчиків, серед дорослих вона збільшується в 1,5-3 рази для жінок [2]

В Україні на БА страждає 4-6% дорослого населення або 2 млн. чоловік старше 15 рокі.[2, 3, 4]

Бронхіальна астма- це запальне захворювання дихальних шляхів (ДШ), в розвитку якого беруть участь клітини і медіатори запалення. Незважаючи на епізодичний характер симптомів, запалення при БА персистує постійно, має місце при всіх клінічних формах астми, в усіх вікових категоріях хворих. У розвитку запального процесу беруть участь тучні клітини, еозинофіли, Т-лімфоцити, дендритичні клітини, макрофаги та нейтрофіли. За їх участі синтезуються медіатори запалення — хемокіни, лейкотрієни, цитокіни, гістамін, оксид азоту, простагландин D2. В продукції медіаторів запалення приймають участь і клітини ДШ — епітеліальні клітини, гладкі м’язи, фібробласти, міофібробласти, ендотелій та нервові волокна. Запалення порушує структуру ДШ, що визначається, як ремоделювання ДШ. Це процеси субепітеліального фіброзу, гіперплазії та гіпертрофії гладких м’язів, проліферація кровоносних судин, збільшення кількості келихоподібних клітин, збільшення розмірів підслизових залоз.[5]

Згідно GINA, з 2006 рекомендовано використовувати певні методи для оцінки контролю та ефективності лікування БА. Основною метою лікування, згідно цих методів, є досягнення і підтримання клінічного контролю, а не лікування хвороби [6, 7]. У даний час контроль БА визначається як ступінь зменшення або усунення різних проявів БА за допомогою лікування [8]. Загальний контроль БА складається з декількох компонентів - поточного контролю і "майбутніх ризиків". Поточний контроль являє собою вираженість симптомів і функціональний статус хворого на момент обстеження, а під майбутніми ризиками розуміють ризик розвитку загострень і небажані ефекти лікування [8].

Згідно даних які проводились в США і Європі, багато пацієнтів з БА, які вважали, що їх захворювання добре контролюється, при подальшому опитуванні відмітили, що мали достатньо виражені прояви БА [11 - 21].

На сучасному етапі для оцінки контролю БА створено різні види шкал, які запропоновані в рекомендаціях GINA (категорії контролю БА: «контрольована», «частковоконтрольована» і «неконтрольована») [9] і в дослідженні GOAL [22]. Прикладами таких шкал є тести ACQ [10], ACT [12], ATAQ [13] і ACSS [14].

Опитувальник з контролю БА (Asthma Control Questionnaire – ACQ) розроблений у вигляді анкет из перечнем симптомів БА, запропонованих 100 клініцістами, які є членами комітетів з розробки рекомендацій з ведення БА у 18 країнах світу [10]. Створенний опитувальник ACQ, складається з 5 питань і не включає пунктів щодо використання КДБА та функціональні дані (табл. 2) [23, 24]. Для подальшого використання данного опитувальника було проведено ряд досліджень, які дають підстави вважати, щовикористання даної шкали, прикладом якої служить ACQ-5, є більш чутливим методом для оцінки змін контролю БА в клінічних дослідженнях.

Принцип терапії, заснований на досягненні і підтриманні контролю хвороби, дозволяє не тільки значно поліпшити якість життя, але й знизити частоту важких ускладнень і інвалідізації [8]. ЯЖ це показник, що відображає ступінь адаптації людини до хвороби і можливість виконання ним звичних функцій, відповідно до його соціально-економічного положення [8].

1.2. Клінічні та патогенетичні особливості бронхіальної астми асоційованої з ГЕРХ

Як відомо, БА - це хронічне запальне захворювання дихальних шляхів, в розвитку якого беруть участь клітини і медіатори запалення. [5].

Поєднання БА із патологією травного тракту – одне з найбільш частих, клінічно різноманітних і тяжких, яке ускладнює її перебіг і робить істотний внесок у формування синдрому взаємного обтяження .[25]

Одним з найчастіших поєднань вважають поєднання БА з ГЕРХ. Напади ядухи пов’яза з аспірацією шлункового вмісту , вперше описав Osler, ще у 1892 році. В 1966 році Mendelsson та Friedland запропонували термін «рефлекс-індукована астма». А у 1988 році Mansfield і Stein довели зниження бронхіальної прохідності внаслідок печії.[26] На даний час в Монреальському консенсусі  дослідників, поєднання патології бронхів та органів травної системи у хворих на хронічні бронхозапальні захворювання сприяє обтяженню їх клінічного перебігу[27].

Поєднання двох патологій негативно впливає на перебіг кожного захворювання окремо. Наявність ГЕРХ у хворих на БА супроводжується погіршенням контролю захворювання, підвищенням потреби використання інгаляційних лікарських засобів, погіршенням показників функції зовнішнього дихання (ФЗД) та зниженням якості життя[28, 29]

***Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ)***являє собою запалення слизової оболонки дистального відділу стравоходу, що виникає внаслідок тривалої експозиції шлункового чи дуоденального вмісту[29-30].   
ГЕР - одна з найбільш часто пред'являються пацієнтами скарг. 10% опитаних здорових людей щодня відчувають печію, 50% - епізодично[31].   
Епідеміологічні дані свідчать про те, що поширеність захворювання серед населення США і низки країн Європи досягає 20 – 40 %[29,30,32]. 

Напади астми, кашель відносять до екстраезофагеальних клінічних проявів ГЕРХ. Безсимптомний перебіг езофагіту зустрічається в 80% випадків. Скарги з боку дихальної системи можуть бути основними клінічними ознаками патології стравоходу[31]. 

В даний час більшість вчених розглядають ГЕРХ як захворювання, первинно обумовлене порушенням моторики стравоходу і шлунку: зниженням тонусу нижнього стравохідного сфінктера (НПС), уповільненням стравохідного кліренсу, ослабленням пропульсивної активності шлунка[33].

Частота сполучення БА та ГЕРХ припускає взаємовплив їх на патогенез один одного. Багатьма авторами доведено, що наявність ГЕРХ здатна погіршити перебіг бронхолегеневої патології або навіть бути причиною розвитку останньої за рахунок ряду чинників.

Механізм микроаспірации викликає інтерес дослідників вже багато років. Захист проти легеневої аспірації включає в себе координацію ковтального рефлексу і закриття голосової щілини під час ковтання. Стан верхнього стравохідного сфінктера, перистальтика стравоходу визначають розвиток микроаспирации при шлунково-стравохідного рефлюксі[34-37]. 

При безпосередньому тривалому контакті закидається вмісту може призвести до пошкодження слизової оболонки дихальних шляхів, що веде до розвитку бронхоспазму, збільшення вироблення секрету бронхіального дерева.   
При транзиторному контакті аспіріруемого вмісту можлива стимуляція кашлевого рефлексу. У розвитку кашлю грає роль залучення специфічних фарингеальні рецепторів[37-41].   
 Мікроаспірація - один з можливих компонентів механізму розвитку рефлюкс-індукованої астми. Проте документально підтвердити це досить складно. Інформативним методом виявлення мікроаспирации виявилося радіоізотопне сканування. Chernow і співавт.[37]при проведенні радіоізотопного дослідження для підтвердження микроаспирации у 6 пацієнтів з легеневою патологією в 3 випадках відзначили наявність легеневої аспірації у нічний час. Однак ухворих БА це дослідження виявилося неспецифічним[30,38].   
 На думку ряду авторів[50-55], найбільш значимим у формуванні ГЕР-індукованої астми є другий механізм розвитку нападів ядухи. Збільшення числа патологічних рефлюксів на тлі підвищення інтрагастрального секреції HСl (відповідно циркадного ритмам вироблення соляної кислоти) переважно відбувається в період з 0 до 4 годин ранку. Закидається агресивне вміст викликаєстимуляцію вагусних рецепторів дистальної частини стравоходу рефлекторно, індукуючи бронхоконстрікторним ефект (див. малюнок).   
Т. de Meester і співавт. [56], Використовуючи стравоходу рН-метрію, продемонстрували збільшення частоти ГЕР, яке тягне за собою напади ядухи у 8 пацієнтів з БА. Т. Wright продемонстрував значне зниження насичення крові киснем і обсягу форсованоговидиху за 1 с у пацієнтів з БА при зрошенні дистальної частини стравоходу слабким розчином HСl. Spaulding і співавт. експериментально показали, що зрошення дистальної частини стравоходу розчином кислоти веде до підвищення опору дихальних шляхів. Ефект бронхоконстрикции більш виражений у пацієнтів з рефлюкс-езофагітом, що свідчить про значущість запального процесу слизової оболонки стравоходу в патогенезі нападів ядухи.   
Дані про вираженість бронхоконстрікторного ефекту у пацієнтів з рефлюкс-езофагітом вказують на можливість залучення в патологічний механізм вагусних рецепторів при наявності запального процесу слизової оболонки стравоходу. Ряд авторів висловлюють припущення про наявність специфічних рецепторів ушкодження слизової оболонки стравоходу, так званих ноціцепторов. Ця теорія, ймовірно, може пояснити, чому фізіологічний рефлюкс не призводить до кашлю, напади задухи[37].

Кашель який виникає при ГЕРХ в якійсь мірі можна розцінити як активацію легеневих захисних механізмів. Проте кашель веде до підвищення внутригрудного тиску, збільшуючи патологічний рефлюкс і знову запускаючи механізм активації вагусних рецепторів[58-61].

Можливий механізм розвитку рефлюкс-індукованого бронхоспазму. Езофагеальние рецептори (1), реагуючи на закид шлункового вмісту, активують рефлекторну дугу - вагусних аферентні волокна (2), ядро вагуса (3), еферентні волокна (4). Вплив на бронхіальне дерево (5) проявляється у вигляді рефлекторного кашлю або бронхоспазму[62].

Таким чином, безпосередня аспірація вмісту верхніх відділів стравохідного каналу у бронхолегеневе дерево здатна викликати загострення запального процесу як за рахунок безпосередньої ушкоджуючої дії НСl і ферментів, так і за рахунок опосередкованого впливу:

* на тригерні зони - призводить до виникнення хронічного кашлю і формування бронхообструктивного синдрому;
* на сурфактант - сприяє зниженню кількості протеїнів сурфактанту А і D, які є компонентами неспецифічного місцевого імунітету (відповідальні за посилення елімінації ряду мікроорганізмів нейтрофілами). У цьому випадку особливе значення набуває наявність легеневої мікроаспірації (ЛМА).

У свою чергу антиастматична терапія теж знижує тонус НСС, послаблює перистальтику стравоходу, викликає порушення холінергічної інервації його, що сприяє ГЕР та посилює ГЕРХ. Для пацієнтів із приступами ядухи особливе значення має побічній ефект теофілінів і ГКС- основних препаратів, що використовуються у терапії БА. Таким чином, обидва синдроми - бронхообструктивний і гастро-езофагеального рефлюксу - спроможні впливати один на одного, припустити первинне значення одного з них не можливо.

Особливо можна відзначити проблему нічної астми і ГЕРХ. Поряд із такими факторами, як контакт з алергеном, переохолодження дихальних шляхів уночі, запалення дихальних шляхів, переривання регулярної терапії, зв'язок із фазами сну, що розглядають як сприяючі появі нічної астми. Окремо треба відмітити вплив положення тіла на виникнення нічних нападів ядухи. Було доведено, що у осіб з нічною астмою ГЕРХ є більш частою знахідкою, ніж у загальній популяції без ГЕРХ.

Дослідження кількості клітин запалення в мокроті у осіб з БА на фоні ГЕРХ і без неї показало відсутність розходження даних, що дозволило зробити висновок про незапальний генез механізмів впливу ГЕР на перебіг БА. Ці висновки дозволяють припустити приоритетний вплив подразнень тригерних зон верхніх дихальних шляхів рефлюктатом при ЛМА, ніж безпосереднього ушкодження бронхіальної стінки у хворих із бронхообструктивним синдромом[63]/

Виходячи з цього, цілком природно, що при зменшенні проявів ГЕРХ буде поліпшуватися перебіг БА.

1.3. Особливості фармакотерапії бронхіальної астми асоційованої з ГЕРХ та місце ІПП у лікуванні даної асоціації.

Критерії для визначення тяжкості БА були висунуті багатьма організаціями і клініцистами у всьому світі. Сучасні критерії тяжкості БА визначені в рекомендаціях ВООЗ / NHLBI GINA [12]. Таким чином, тяжка БА це широкий термін і включає в себе «важку БА», «неконтрольовану БА» і «рефрактерну БА». Через існування безлічі визначень, поширеність важкої БА було важко визначити. Тим не менш, можна припустити, що близько 3% [11,13] хворих на БА страждає від цього стану. Хоча це число може здатися невеликим, складно обрати клінічну тактику для контролю ситуації.

Базові препарати, що використовуються для лікування тяжкої БА включають в себе наступні: ІГКС, ТДБА,ХЛ, АЛТП і теофіліни тривалого вивільнення[67].

Відомим патогенетичним аспектом розвитку та прогресування ГЕРХ є застосування медикаментозних засобів, які входять до стандартів бронходилатаційної терапії, але водночас знижують тонус НСС та сприяють розвитку ГЕР: метилксантини, бетаадреноміметики, холінолітики [3, 67].

Згідно сучасних досліджень терапія БА впливає на перебіг ГЕРХ:

* 80 % дози кортикостероїдів, які інгалюють без спейсера, потрапляє у шлунок, сприяє розвитку гастритів;
* існують дані, що глюкокортикостероїди, теофіліни і ряд інших препаратів спроможні знижувати тонус НСС;
* хворі на БА, що одержують (2-агоністи мають значно більший час експозиції рефлюктату на слизову стравоходу, що погіршує перебіг ГЕРХ;
* 28 % хворих, що використовують інгалятор із бронходілататором, мають симптоми ГЕРХ. Можливо, в такому випадку ГЕРХ спроможна опосередковано погіршувати перебіг БА. [67]

Своєчасна діагностика і адекватна терапія ГЕРХ дозволяють знизити частоту нападів ядухи і поліпшити якість життя пацієнтів з БА.   
Основні принципи *консервативного лікування*рефлюкс-езофагіту включають:   
- Рекомендацію хворому певного способу життя і дієти;   
- Призначення препаратів, що пригнічують шлункову секрецію (Антациди,інгібітори протонної помпи, адсорбенти).

Загальні рекомендації по *режиму і дієті*передбачають часте і дробове харчування (5 - 6 разів на день), прийом механічно і хімічно щадить їжі. Останній прийомїжі має бути не пізніше, ніж за 3 - 4 год до сну. Необхідно уникати вживання продуктів, що підсилюють ГЕР (кава, жири, шоколад і т.д.). При вираженому рефлюксе рекомендують приймати їжу стоячи, після їжі походити протягом півгодини. Безумовну користь приносить відмова хворих від паління, вживання алкоголю, що надають несприятливу дію на слизову оболонку стравоходу. Враховуючи, що розвитку ГЕР сприяє певне положення тіла, рекомендується спати наліжка, головний кінець якої піднято на 20 см[11,33,37]. 

Мета антисекреторної терапії ГЕРХ зменшити шкідливу дію кислого шлункового вмісту на слизову оболонку стравоходу.

Відомо 5 класів ІПП: омепразол, ланзопразол, пантопразол, рабепразол,ізомепразол. При лікуванні поєднаної патології перевагу слід надавати пантопразолу, тому що він порівняно з іншими ІПП менше взаємодіє з іншими препаратами, метаболізується за участю CYP 2C19, CYP3A4 і володіє меншою афінністю до цих ферментів

Таким чином рівень контролю БА у хворих з ГЕРХ прямо пропорційно залежить від обсягу лікування даної клінічної асоціації, що обов’язково повинно включати ІПП й антацидні препарати. Це дозволить покращити рівень контролю БА, скоротити кількість денних, й особливо нічних симптомів та покращити прогноз перебігів з асоціацією ГЕРХ та БА.

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Клінічна характеристика хворих

Робота виконана на кафедрі внутрішньої медицини післядипломної освіти на базі КУ «Сумської обласної клінічної лікарні» в період з 2014 по 2015 рік.

У дослідженні приняли участь 85 хворих з діагнозом: «Бронхіальна астма 4 ступеня, тяжка персистуюча форма» з неконтрольованим чи частково контрольованим перебігом БА та супутнім діагнозом «Гастроезофагеально рефлюксна хвороба». ГЕРХ діагностували шляхом інструментального методу дослідження- ФГДС. Групу дослідження було схвалено комісією з питань етики Медичного інституту Сумського державного університету. Кожний пацієнт на початку дослідження дав письмову згоду. Усі пацієнти в повному обязі пройшли клінічні дослідження. Проводився збір анамнезу захворювання, вивчення амбулаторних карт пацієнтів, виписних довідок із історій хвороб планових та екстрених госпіталізацій. Оцінювався об’єм базисної терапії та проводилось визначення рівня контролю БА у відповідь на проведене лікування. На кожного хворого заповнювалась окрема карта пацієнта, куди і вносилась вся інформація.

Критерії включення:

* Наявність у хворого БА 4 ступеня;
* Наявність ГЕРХ без езофагіту/з езофагітом
* Неконтрольований або частково контрольований перебіг БА.

Критерії виключення:

* 1, 2, 3 ступені БА;
* Прийом пероральних ГКС для контролю БА;
* Відсутність ГЕРХ
* Контрольований перебіг БА.

Cеред 85 хворих на БА - 40 (47%) були чоловіки та 45 (53%) - жінки (рис. 1).

Вік хворих коливався від 25 до 57 років, середній вік становив (48,15±1,08) року. Тривалість хвороби знаходилася у межах від 5 до 15 років, середня тривалість становила 10 років.

Рисунок 1. Розподіл хворих на бронхіальну астму за статтю.

2.2. Хід дослідження

Дослідження проводилося у декілька етапів:

1. Оцінка рівнів контролю БА, ЯЖ та показників ФЗД у кожного хворого за останні 4 тижні;
2. Розподіл хворих випадковим чином на 2 групи для отримання диференційованої терапії протягом наступних 4 тижнів (пацієнти були зіставними за статтю, віком, наявностю ГЕРХ, тривалістю захворювання) (рис.2). Рисунок 2. Розподіл хворих на бронхіальну астму на групи залежно від отриманої терапії.

I група хворих (n=30) отримувала базисну терапію середніми дозами ІГКС (флютиказонупропіонату – 250-500 мкг/добу, беклометазонудипропіонату – 500-1000 мкг, будесоніду – 400-800 мкг/добу) та ТДБА (формотеролуфумарату - 9 мкг/добу, сальметеролу – 25 мкг/добу) у комбінації з ХЛ тривалої дії ( ТІО - 18 мкг/добу).

II група хворих (n=30) отримувала базисну терапію середніми дозами ІГКС (флютиказонупропіонату – 250-500мкг/добу, беклометазонудипропіонату – 500-1000 мкг, будесоніду – 400-800 мкг/добу) та ТДБА (формотеролуфумарату - 9 мкг/добу, сальметеролу – 25 мкг/добу) у комбінації з ІПП (пантопрозол 40 мг/добу).

Повторне визначення рівнів контролю БА, якості життя та показників ФЗД у кожного хворого за останні 4 тижні для оцінки динаміки.

2.3. Методи дослідження

Функцію зовнішнього дихання вивчали за допомогою діагностичного комплексу “Кардіоплюс” (виробництва Україна) у ранкові години або після 30-хвилинного відпочинку перед дослідженням. Дані оцінювали з урахуванням атмосферного тиску, відносної вологості повітря та температури навколишнього середовища.

Визначали такі показники: життєва ємність легень (ЖЄЛ), ОФВ1, максимальна об’ємна швидкість повітря на рівні видиху 25%, 50%, 75% форсованої життєвої ємності легень (.МОШ25, МОШ50, МОШ75), ПОШвид. ОФВ1 – основний показник, що характеризує вентиляційну здатність легень та бронхіальну прохідність. Для визначення зворотності бронхіальної обструкції проводили бронхомоторний тест.

Техніка проведення:

1. Реєстрація вихідних параметрів ФЗД.
2. Інгаляція 200-400 мкг КДБА (сальбутамолу).
3. Повторне дослідження параметрів ФЗД через 10-15 хв.

Приріст ОФВ1 на 12% і більше при одночасному абсолютному збільшенні ОФВ1 не менше ніж на 200 мл свідчить про зворотність бронхіальної обструкції (має діагностичну значимість у підтвердженні діагнозу БА).

Рівень контролю БА оцінювався за допомогою AsthmaControlQuestionnaire-5 (ACQ-5), рекомендованого в доповіді GINA. Опитувальник складається з 5 питань, кожне з яких оцінюється від 0 до 6 балів.

Опитувальник ACQ-5:

1. У середньому за останній тиждень як часто ви прокидалися вночі через напад БА?

0 - ніколи; 1 - майже ніколи; 2- дуже Рідко; 3 - декілька разів; 4 - багато разів; 5 - дуже багато разів; 6 - не можу спати через БА.

1. У середньому за останній тиждень наскільки вираженими були симптоми БА при пробудженні вранці?

0 - відсутність симптомів; 1 - дуже легкі симптоми; 2 - легкі симптоми; 3 -помірні симптоми; 4 - досить важкі симптоми; 5 - важкі симптоми; 6 - дуже важкі симптоми.

1. Загалом за останній тиждень наскільки ви були обмежені в повсякденній діяльності через БА?

0 - зовсім не обмежений; 1 - Обмежено зовсім незначно; 2 - злегка обмежений; 3 - обмежено помірно; 4 - дуже обмежений; 5 - надзвичайно обмежений; 6 - повністю обмежений.

1. Загалом за останній тиждень опишіть ступінь задишки, пов'язаної з БА?

0 - відсутня; 1 - дуже невелика; 2 - невелика; 3 - помірна; 4 - досить виражена; 5 - значна; 6 - дуже виражена.

1. Загалом за останній тиждень скільки часу ви відчували затруднення дихання?

0 - анітрохи; 1 - практично не відчував; 2 - невеликий період часу; 3 - помірна кількість часу; 4 - велика кількість часу; 5 - велику частину часу; 6 - весь час.

Усі бали сумуються, потім сума ділиться на число питань (5), тобто загальний індекс може бути від 0 до 6.

Рівень контролю БА розраховували відповідно до кількості набраних балів (табл. 2).

Таблиця 2.

**Інтерпретація результатів тесту ACQ-5**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Індекси | Рівень контролю над БА згідно з GINA | | |
| контроль | частковий  контроль | неконтрольована БА |
| ACQ-5 | < 0,75 | 0,75-1,50 | > 1,5 |

Статистичну обробку отриманих результатів проводили згідно з методами варіаційної статистики з використанням критеріїв Ст’юдента та коефіцієнта кореляції за допомогою ліцензованої програми MicrosoftOffice 2016.

РОЗДІЛ 3. Результати дослідження

3.1. Оцінка динаміки рівнів контролю бронхіальної астмиу хворих з ГЕРХ

При опитуванні хворих на початковому етапі було встановлено, що у переважної більшості БА мала неконтрольований перебіг (51 хворих – неконтрольована БА, 34 хворих – частково контрольована БА) (рис. 3), що відобразилося на високих показниках тесту ACQ-5 у всіх групах.

Рисунок 3. Розподіл хворих за вихідним рівнем контролю БА згідно з ACQ-5

Повторне анкетування через 4 тижні проведеної терапії показало достовірне зниження показників тесту ACQ-5 у всіх групах, контрольований перебіг БА спостерігався у 70 хворих, частково контрольований – у 9 хворих, неконтрольований – лише у 6 хворих (рис. 4).

Рисунок 4. Розподіл хворих за рівнем контролю БА після 4-тижневої терапії згідно з ACQ-5

Середні показники покращилися у кожній з груп, хоча і достовірно різнилися між собою (табл.3).

Таблиця 3.

**Динаміка показників тесту ACQ-5 залежновід характеру базисноїтерапії**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показник | Iгрупа | IIгрупа |
| Бали тесту ACQ-5 | 3,25±1,053 | 4,095±1,061 |
| 1,18±0,293 | 0,098±0,191 |

Рисунок 5. Динаміка показників тесту ACQ-5 у різних групах

У хворих IIгрупи спостерігалася достовірна різниця показників тесту ACQ-5залежно від віку. Так, виявилося що кількість хворих віком до 35 років з добре контрольованою БА більша, ніж таких віком більше 35 років, про що свідчать відповідні середні показники тесту ACQ-5 (табл. 4).

Таблиця 4.

**Показники тесту ACQ-5 у IIгрупі пацієнтів залежно від віку**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показник | IIгрупа > | |
| Вік > 35 років (n=20) | Вік < 35 років (n=21) |
| Бали тесту ACQ-5 | 31,10±0.67 | 44.50±1.56 |
| Достовірність показників (p>0,05) | | |

Дані результати свідчать про більш ефективний вплив використання ІПП у хворих до 35 років з меншою тривалістю захворювання та відсутністю органічних змін бронхів (рис.6).

Рисунок 6. Середні показники тесту ACQ-5 у II групі

При проведенні кореляційного аналізу було показано, що зростання показника віку тісно корелює зі зниженням показників тесту ACQ-5.

3.2. Оцінка динаміки показників функції зовнішнього дихання у хворих на бронхіальну астму з ГЕРХ

Дослідження функції зовнішнього дихання (ФЗД) показало наявність значного зниження показників, що загалом відповідає ступені тяжкості БА, до того ж ускладнюється наявністю ГЕРХ. Після проведеної терапії показники зросли у всіх групах, що є статистично значимим порівняно з вихідними даними (табл. 9).

Показники досліджуваних груп вищі там де використовувались додатково ІПП

**Динаміка показників ФЗД після 4-тижневої терапії**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники, (%) | І група | Р1 | IІ група | Р2 |
| ЖЄЛ | 47,8±1,52 | <0,001 | 52,7±1,22 | <0,001 |
| 59,9±1,65 | 68,3±1,73 |
| ОФВ1 | 49,2±2,07 | <0,001 | 51,5±2,03 | <0,001 |
| 58,6±1,49 | 70,8±2,18 |
| МОШ25 | 54,4±3,77 | <0,05 | 50,1±4,01 | <0,01 |
| 61,9±2,16 | 70,5±3,20 |
| МОШ50 | 48,3±3,11 | <0,001 | 47,7±2,58 | <0,001 |
| 52,1±2,36 | 60,3±1,48 |
| МОШ75 | 45,9±2,39 | <0,001 | 49,2±2,66 | <0,001 |
| 53,3±3,21 | 59,9±2,05 |
| ПОШвид | 49,2±3,01 | <0,001 | 49,3±2,22 | <0,001 |
| 55,5±2,19 | 62,6±2,17 |

Примітка: у чисельнику – показники до лікування; у знаменнику – показники після лікування; р1, р2, р3 – вірогідність відмінності виявлених показників порівняно з вихідними даними.

Серед хворих II групи виявляється кореляція середньої сили показників з віком (у осіб віком менше 35 років показники статистично вірогідно нижчі за такі у осіб віком більше 35 років, хоча вони є кращими за вихідні показники (табл. 10, рисунок 17).

Таблиця 10.

**Показники ФЗД у II групі залежно від віку**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показники, (%) | Менше 35 років | Більше 35 років |
| ЖЄЛ | 79±2,21 | 70,5±3,31\* |
| ОФВ1 | 73,45±1,98 | 65,2±1,52\* |
| МОШ25 | 76,8±1,91 | 71,3±2,45\* |
| МОШ50 | 71,6±2,81 | 68,1±1,97\* |
| МОШ75 | 69,9±2,44 | 66,9±1,77\* |
| ПОШвид | 70,8±2,51 | 79,3±2,89\* |
| \* Достовірність показників (р>0,05) | | |

Порівняння показників ФЗД у II групі пацієнтів за віком

Зв’язок між віком та показниками ФЗД у II групі виявляється таким чином: чим менший вік і тривалість хвороби, тим кращі показники ФЗД .

Дослідження кореляційних зв’язків віку з показниками ФЗД виявило обернений кореляційний зв’язок середньої сили (r˂ 0,57) (табл.11).

Таблиця 11.

**Кореляційні взаємозв’язкивіку та показників ФЗД у IIгрупі**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники, які корелюють | I група | | II група | |
| r | P | r | P |
| Вік та ЖЄЛ | -0,21 | 0,01 | -0,31 | 0,01 |
| Вік та ОФВ1 | -0,15 | 0,02 | -0,29 | 0,01 |
| Вік та МОШ25 | -0,19 | 0,03 | -0,27 | 0,01 |
| Вік та МОШ50 | -0,22 | 0,04 | -0,35 | 0,01 |
| Вік та МОШ75 | -0,11 | 0,03 | -0,31 | 0,02 |
| Вік та ПОШвид | -0,13 | 0,03 | -0,29 | 0,01 |

\* - коефіцієнт кореляції; \*\* - рівень значущості.

У інших групах достовірної різниці показників ФЗД залежно від віку не виявлено. Достовірної різниці показників залежно від наявності ГЕРХ, статі теж не виявлено.

Використання високих доз ІГКС у комбінації з ТДБА безумовно показали непоганий результат (згідно з опитувальниками ACQ-5 та динамікою показників ФЗД), проте така терапія може призводити до виникнення небажаних побічних ефектів, особливо у хворих з уже наявними порушенням з боку шлунко-кишкового тракту-ГЕРХ (Відомим патогенетичним аспектом розвитку та прогресування ГЕРХ є застосування медикаментозних засобів, які входять до стандартів бронходилатаційної терапії, але водночас знижують тонус НСС та сприяють розвитку ГЕР: метилксантини, бетаадреноміметики, холінолітики). Саме тому комбінація середніх доз ІГКС та ТДБА з ІПП(пантопрозол 40 мг/добу) є доцільною у таких пацієнтів. Результати дослідження свідчать про вищу ефективність таких комбінацій порівняно зі стандартною базисною терапією високими дозами ІГКС та β2-агоністів. Особливо вартим уваги є застосування ІПП (пантопрозол 40 мг/добу) у осіб з БА та ГЕРХ, особливо віком менше 35 років, оскільки це виявилося значно ефективнішим за підвищення дози ІГКС (статистично значиме покращення контролю БА, показників ФЗД).

ВИСНОВКИ

1. Оцінка вихідних показників контролю БА у досліджуваній та контрольній групах хворих виявила частково контрольований (39%) та неконтрольований (61%) перебіг БА. Параметри ФЗД були також досить низькими ( ОФВ1 – 52 – 54%), що відповідає ступеню тяжкості БА. Після проведення 4-тижневої диференційованої терапії рівень контролю БА за опитувальником ACQ-5 покращився: 72% хворих мали контрольований перебіг, 22% - частково контрольований, 6% - неконтрольований.
2. Порівняння параметрів ФЗД у динаміці після отримання 4-тижневої диференційованої терапії показало достовірне покращення у всіх групах хворих (р<0,05), проте найвищу ефективність показала терапія, що включає комбінацію середніх доз ІГКС, ТДБА та ІПП особливо у хворих віком менше 35 років.
3. Отримані результати свідчать, що прийом 40 мг пантопрозолу на добу є альтернативою підвищенню дози ІГКС у хворих на БА та ГЕРХ віком до 35 років, що покращує контроль БА та якість життя пацієнтів.

СПИСОК ВІКОРИСТАНОЙ ЛІТЕРАТУРИ

1. .Economic burden of asthma: a systematic review / K. Bahadori, M.M. Doyle-Waters, C. Marra [et al.] // BMC Pulmonary Med. – 2009.
2. Goodall RJR, Earis JE, et al. Relationship between asthma and gastroesophageal reflux. Thora х 1981; 36:116-21**.**
3. Дземан М. І. Лекція: Бронхіальна астма 1 частина / М. І.Дземан // Сучасні інфекції. – 2007. – № 3. – С. 66–77.
4. Островський М. М. Роль антилейкотрієнових препаратів влікуванні бронхіальної астми / М. М. Островський, О. І. Варунків// Здоров’я України. – 2012. – № 3. – С. 33–34.
5. Zorica Zivkovic. Загострення бронхіальної астми: причинирозвитку, імунопатогенез, клініка і лікування гострого нападу.Внутрішня медицина. – 2007. – №3. – С. 89–100.)
6. Ю. І. Фещенко, Л. О. Яшина, М. О. Полянська, В. І. Ігнатьєва, С. М. Москаленко, І. В. Зволь, Н. В. Крамарська
7. Бабак О.Я. Новые стандарты ведения больных гастроэзо" фагеальной рефлюксной болезнью // Здоров’я Украї" ни.— 2008.— № 3.— С. 11—15. 2. Всемирный конгресс гастроэнтерологов (Монреаль, 10—14 сентября 2005 г.) // Сучасна гастроентерол.— 2005.— № 5.— С. 91—94. 3. Лапина Т.Л.
8. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: изменчивая и консервативная концепция // Клин. пер" спект. гастроэнтерол., гепатол.— 2007.— № 1.— С. 18—23. 4. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary (ESK Guidelines) // Eur. Heart J.— 2010.— Vol. 27.— P. 1341—1381.
9. Kahrilas P.J. Gastroesophageal reflux disease // JAMA.— 2009.— Vol. 276.— P. 983—988. 6. Moayydi P., Talley N. Гастроэзофагальная рефлюксная бо" лезнь // Therapia.— 2007.— N 2.— С. 5—25. 7.
10. Shimoyama T., Fukuda S., Liu Q., Sugawara K. Rebamipide // Nippon Rinsho.— 2011.— Vol. 60, suppl. 2.— P. 698—703.
11. Tytgat G.N.J., Janssens J., Reynolds J., Wienbeck M. Update on the pathophysiology and management of gastro"oesophageal reflux disease: the role of prokinetic therapy // Eur. J. Gastro" enterol. Hepatol.— 2010.— N 8.— P. 603—611.
12. [GINA 2011](https://uk.wikipedia.org/wiki/%D0%90%D1%81%D1%82%D0%BC%D0%B0_%D0%B1%D1%80%D0%BE%D0%BD%D1%85%D1%96%D0%B0%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D0%B0#CITEREFGINA2011), p. 18
13. [NHLBI Guideline 2007](https://uk.wikipedia.org/wiki/%D0%90%D1%81%D1%82%D0%BC%D0%B0_%D0%B1%D1%80%D0%BE%D0%BD%D1%85%D1%96%D0%B0%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D0%B0#CITEREFNHLBI_Guideline2007), pp. 11–12
14. [British Guideline 2009](https://uk.wikipedia.org/wiki/%D0%90%D1%81%D1%82%D0%BC%D0%B0_%D0%B1%D1%80%D0%BE%D0%BD%D1%85%D1%96%D0%B0%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D0%B0#CITEREFBritish_Guideline2009), p. 4
15. Martinez FD (2007). Genes, environments, development and asthma: a reappraisal. *Eur Respir J* **29** (1). с. 179–84
16. Lemanske RF, Busse WW (February 2010). Asthma: clinical expression and molecular mechanisms. *J. Allergy Clin. Immunol.* **125** (2 Suppl 2). с. S95–102
17. Yawn BP (September 2008). [Factors accounting for asthma variability: achieving optimal symptom control for individual patients](http://www.webcitation.org/5nySCf5x8). *Primary Care Respiratory Journal* **17** (3). с. 138–147
18. Kumar, Vinay; Abbas, Abul K; Fausto, Nelson та ін., ред. (2010). *Robbins and Cotran pathologic basis of disease* (вид. 8th). Saunders. с. 688
19. *Stedman's Medical Dictionary* (вид. 28). Lippincott Williams and Wilkins. 2005
20. [NHLBI Guideline 2007](https://uk.wikipedia.org/wiki/%D0%90%D1%81%D1%82%D0%BC%D0%B0_%D0%B1%D1%80%D0%BE%D0%BD%D1%85%D1%96%D0%B0%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D0%B0#CITEREFNHLBI_Guideline2007), p. 214
21. [NHLBI Guideline 2007](https://uk.wikipedia.org/wiki/%D0%90%D1%81%D1%82%D0%BC%D0%B0_%D0%B1%D1%80%D0%BE%D0%BD%D1%85%D1%96%D0%B0%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D0%B0#CITEREFNHLBI_Guideline2007), pp. 373–375
22. Airway inflammation in subjects with gastro$oesophageal reflux and gastro$oesophageal reflux$related asthma / Car$ pagnano G.E., Resta O., Ventura M.T. [et al.] // J. Intern. Med. — 2006. — Vol. 259. — P. 323—331.
23. Harding S.M. Gastroesophageal reflux: a potential asthma trigger / Harding S.M. // Immunol. Allergy. Clin. North. Am. — 2005. — Vol. 25. — P. 131—148.
24. Thomas, M; Bruton, A; Moffat, M; Cleland, J (2011 Sep). Asthma and psychological dysfunction.. *Primary care respiratory journal : journal of the General Practice Airways Group* **20** (3). с. 250
25. Победьонна Г. П. Поширеність, особливості клініки і патогенезу бронхіальної астми, поєднаної з патологією органів травлення / Г. П. Победьонна, О. Г. Солона // Вісник Сумського державного університету. Серія медицина. – 2007. – №2. – С.86-94.
26. Перцева Т.О. Роль гастроезофагеального рефлюксу в патогенезі бронхіальної астми та підходи до лікування / Т.О. Перцева, Т.В. Кірєєва, В.Л. Тельнов // Укр. пульмонолог. журн. - 2000. -№ 2, дополнение. - С.33-37
27. Gibson P. CICADA: Cough in Children and Adults: Diagnosis and Assessment. Australian cough guidelines summary statement / P. Gibson, A.B. Chang, N.J. Glasgow // Med. J. Aust. - 2010. - V. 192. - P.265-271.
28. Maher M. Study of respiratory disorders in endoscopically negative and positive gastroesophageal reflux disease / M. Maher, A.A. Darwish // Saud. J. Gastroenterol. - 2010. - V. 16. - P.84-89. )
29. *Маев И. В., Вьючнова Е. С., Щекина М. И.* [Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь](http://www.gastroscan.ru/ulcer/maev01.htm) М. Журнал «Лечащий Врач», № 04, 2004.
30. [Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь](http://www.gastroscan.ru/literature/authors/197). (Пособие для врачей). — М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М». — 2009. −12 с
31. [Безопасность лечения как критерий выбора ингибитора протонной помпы больному гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью](http://www.gastroscan.ru/literature/authors/4375). Consilium Medicum. — 2010. — Том 12. — № 8.
32. Витамины и коферменты. Учебное пособие. Часть II. - Смирнов В.А, Климочкин Ю.Н. Самара: Самар. гос. техн. ун-т, 2008. - 91 с
33. Н.Б. Губергриц, С.В. Налётов, П.Г. Фоменко. Современная гастроэнтерология № 1 (69), 2013. С. 157-165.
34. *Калинин А. В.* [Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, М., 2004. — 40 c](http://www.gastroscan.ru/above6/kalinin.htm)
35. Алгоритм диагностики и лечения пациентов с пищеводом Барретта / Г. В. Белова, В. В. Соколов, А. А. Будзинский, Д. С. Мельченко // Клиническая эндоскопия. — 2008. — Т. 14, № 1. — С. 33–39
36. Бабак О. Я. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Стратегия поддерживающей терапии / О. Я.Бабак // Сучасна гастроентерологія. — 2008. — Т. 42, № 4. — С. 8–10
37. Захараш М. П. NBI і ендоскопія з високим збільшенням: сучас- ні можливості ендоскопічної діагностики / М. П. Захараш, В. О. Яковенко, О. Г. Курик // Український журнал малоін- вазивної та ендоскопічної хірургії. — 2009. — Т. 13. — № 4. — C. 12–15
38. Исаков В. А. НЭРБ и ЭРБ: две стороны одной медали? / В. А. Исаков // Клиническая гастроэнтерология и гепатоло- гия. — 2008. — Т. 1, № 3. — С. 166–168.
39. Курик О. Г. Стравохід Барретта: сучасні морфологічні аспек- ти / О. Г. Курик , М. Д. Андрєєв // Хірургія України. — 2009. — Т. 32, № 4. — С. 105–108
40. Курик О. Г. Морфологія гастроезофагеальної рефлюксної хвороби / О. Г. Курик, Г. А. Соловйова, В. О. Яковенко // Сучасна гастроентерологія. — 2010. — Т. 52, № 2. — С. 27– 32
41. Лазебник Л.Б. Современное понимание гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: от Генваля к Монреалю / Л. Б. Лазебник, Д. С. Бордин, А. А. Машарова // Экспер. и клин. гастроэнтерол.— 2007.— № 5.— С. 4–10
42. Лукина А. С. Эндоскопическая диагностики и классификация пищевода Барретта. Современное состояние и история вопроса / А. С. Лукина, В. Г. Неустроев // Клин. эндоскопия. — 2008. — Т. 16, № 3. — С. 28–37
43. Неопухолевые заболевания пищевода / П. Д. Фомин, В. В. Грубник, В. И. Никишаев, А. В. Малиновский. — К. : ООО «Бизнес-Интеллект», 2008. — 304 с
44. Никишаев В. И. Виртуальная хромоэндоскопия — новая тех- нология для повышения качества эндоскопического осмотра / В. И. Никишаев // Український журнал малоінвазивної та ендоскопічної хірургії. — 2007. — Т. 11, № 3. — С. 12–16
45. . Соловьёва Г. А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и пищевод Барретта в клинической практике / Г. А. Соловьёва, В. А. Яковенко, Е. Г. Курик // Cучасна гастроентерологія. — 2009. — Т. 46, № 2. — С. 88–95
46. Ткач С. М. Подходы к диагностике и лечению рефрактерной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / С. М. Ткач, Ю. Г. Кузенко // Сучасна гастроентерологія. — 2007. — Т. 37, № 5. — С. 65–70
47. Фадеенко Г. Д. Новый алгоритм медикаментозной терапии при ГЕРХ / Г. Д. Фадеенко, М. О. Бабак, Т. Л. Можина // Сучасна гастроентерологія. — 2008. — Т. 42, № 4. — С. 4–7.
48. Эндоскопическая диагностика заболеваний пищевода, желудка и тонкой кишки / Н. Е. Чернеховская, В. Г. Андреев, Д. П. Черепянцев, А. В. Поваляев. — 2-е изд., доп. и перераб. — М. : «МЕДпресс-информ», 2008. — 192 с
49. . Яковенко В. А. Пищевод Барретта: Возможности увели- чивающей эндоскопии и исследования в узком спектре / В. А. Яковенко / [М-лы 15‑й Рос. гастроэнтерол. недели, 12–14 октября 2009 г., Москва] // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопрокт. — 2009. — Т. ХІХ, № 5. — Прил. № 34. — С. 172.
50. . Яковенко В. А. Современные эндоскопические технологии (узкоспектральная эндоскопия — NBI, эндоскопия с уве- личением, хромогастроскопия, эндоскопическая резекция слизистой оболочки) в диагностике и лечении предраковых заболеваний желудка / В. А. Яковенко // АRS MEDICA. — 2011. — Т. 40, № 4. — С. 39–40
51. Яковенко В. О. Стравохід Барретта / В. О. Яковенко, О. Г. Курик // Український журнал малоінвазивної та ендоско- пічної хірургії. — 2012. — Т. 16, № 3. — C. 17–23.
52. Яковенко В. О. Сучасна ендоскопічна діагностика стравоходу Барретта / В. О. Яковенко // Науковий конгрес «IV Міжнародні Пироговські читання», присвяченій 200-річчю з дня наро- дження М. І. Пирогова. ХХІІ з’їзд хірургів України, 2–5 червня 2010 р. : матеріали : Т. 2 / МОЗ України, АМНУ, ВНМУ ім. М. І. Пирогова, Асоціація хірургів України. — Вінниця, 2010. — С. 251.
53. American Gastroenterological Assosiation Medical Position Statement on the managment of gastroesophageal reflux disease / P. J. Kahrilas, N. J. Shaheen, M. F. Vaezi [et al.] // Gastroenterology. — 2008. — Vol. 135, N 4. — P. 1383–1391
54. . A randomised controlled trial of ablation of Barrett’s oesophagus with multipolar electrocoagulation versus argon plasma coagulation in combination with acid suppression: long term results / P. Sharma, S. Wani, A. P. Weston [et al.] // Gut. — 2006. — Vol. 55, N 9. — Р. 1233–1239
55. . Circumferential and focal ablation of Barrett’s esophagus containing dysplasia / V. K. Sharma, H. Jae Kim, A. Das [et al.] // Am. J. Gastroenterol. — 2009. — Vol. 104, N 2. — P. 310–317
56. Endoscopic ablation of Barrett’s esophagus a multicenter study with 2.5-year follow-up / D. E. Fleisher, B. F. Overholt, V. K. Sharma [et al.] // Gastrointestinal Endosc. — 2008. — Vol. 68, N 5. — P. 867–876
57. . Eradication of Barrett esophagus with early neoplasia by radiofreguency ablation, with or without endoscopic resection / R. E. Pouw, J. J. Gondrie, C. M. Sondermeijer [et al.] // J. Gastrointest. Surg. — 2008. — Vol. 12, N 10. — P. 1627–1637
58. Johnson D. A. Ablative reversal of barrett esophagus to reduce cancer risk / D. A. Johnson // J. Watch Gastroenterol. — 2007. — Vol. 8. N 1. — P. 1
59. Management of nondysplastic Barrett’s esophagus: where are we now? / P. Sharma, G. W. Falk, R. Sampliner [et al.] // Am. J. Gastroenterol. — 2009. — Vol. 104, N 4. — P. 805–808
60. Sharma P. The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett’s esophagus: the Prague C & M criteria / P. Sharma, J. Dent , D. Armstrong // Gastroenterol. — 2006. — Vol. 131, N 5. – P. 1392–1399
61. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus / N. Vakil, S. V. van Zanten, P. Kahrilas [et al.] // Am. J. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 101, N 8. — P. 1900–1920
62. Wani S. How to manage a Barrett’s esophagus patient with low-grade dysplasia / S. Wani, S. Mathur, P. Sharma // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2009. — Vol. 7, N 1. — P. 27–32
63. Шептулин А.А. Современный алгоритм лечения язвенной болезни / А.А. Шептулин // Клин. мед. – 2004. - № 1. – С. 57-60
64. Ющук Н.Д. Иммунный ответ при инфекции Helicobacter pylori / Н.Д. Ющук, И.В. Маев, К.Г. Гуревич // Журн. микробиол. – 2003. - № 6. – С. 86-91.
65. Helicobacter pylori eradication as the sole treatment for gastric and duodenal ulcers / Arkkila P.E., Seppala K., Kosunen T.U. [et al.] // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2005. - Vol. 17, № 1. - P. 93-101
66. Фадеенко Г.Д. Внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: как их распознать?/ Фадеенко Г.Д. // Сучасна гастроентерологія. – 2004. – №3. – С.12-17
67. Щербинина М.Б. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь /Щербинина М.Б.–Киев: Медкнига, 2009. – 100 с.,