## Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ

# ДУ „ІНСТИТУТ ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЇ АМН УКРАЇНИ”

# На правах рукопису

## КУШНІРЕНКО Інеса Василівна

УДК: 616.329-002.2:616-07-08:616-056.52

ОПТИМІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ РЕФРАКТЕРНОЇ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЇ РЕФЛЮКСНОЇ ХВОРОБИ,

ПОЄДНАНОЇ З ОЖИРІННЯМ

14.01.02 – внутрішні хвороби

## ДИСЕРТАЦІЯ

на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Науковий керівник:

доктор медичних наук

# Майкова Тетяна Володимирівна

Дніпропетровськ – 2008

ЗМІСТ

|  |  |
| --- | --- |
| Перелік умовних позначень, символів, одиниць, скорочень і термінів............................................................................ | 5 |
| ВСТУП............................................................................................................ | 6 |
| РОЗДІЛ 1. Сучасні уявлення про рефрактерну гастроезофагеальну рефлюксну хворобу та роль в її розвитку ожиріння ................................. | 14 |
| 1.1. Медико-соціальні аспекти і загальні механізми розвитку гастроезофагеальної рефлюксної хвороби та ожиріння......................................................................................................... | 14 |
| 1.2. Сучасні погляди на рефрактерну гастроезофагеальну рефлюксну хворобу........................................................................................................... | 18 |
| 1.3. Сучасні уявлення про патогенетичні особливості рефрактерної гастроезофагеальної рефлюксної хвороби і роль в її розвитку ожиріння......................................................................................................... | 20 |
| 1.4. Сучасні терапевтичні заходи для запобігання рефрактерної гастроезофагеальної рефлюксної хвороби у пацієнтів з ожирінням | 29 |
| РОЗДІЛ 2. Об’єкт і методи дослідження..................................................... | 35 |
| 2.1. Об’єкт дослідження................................................................................. | 35 |
| 2.2. Клінічні методи спостереження за хворими........................................ | 39 |
| 2.3. Антропометричні методи обстеження.................................................. | 39 |
| 2.4. Морфологічні методи обстеження........................................................ | 40 |
| 2.5. Функціональні методи дослідження..................................................... | 42 |
| 2.6. Біохімічні методи дослідження............................................................. | 44 |
| 2.7. Статистичні і математичні методи аналізу отриманих результатів...................................................................................................... | 46 |

|  |  |
| --- | --- |
| РОЗДІЛ 3. Результати дослідження пацієнтів на рефрактерну гастроезофагеальну рефлюксну хворобу, поєднану з ожирінням........... | 49 |
| 3.1. Клінічна характеристика обстежених хворих та фактори ризику розвитку рефрактерної гастроезофагеальної рефлюксної хвороби…...... | 49 |
| 3.2. Фактори, які сприяли розвитку рефрактерної гастроезофагеальної рефлюксної хвороби...................................................................................... | 59 |
| 3.3. Анатомічні та функціональні особливості стану сфінктерного апарату езофагогастродуоденальної зони у обстежених хворих.............. | 61 |
| 3.4. Функціональний стан езофагогастродуоденальної зони у обстежених хворих...................................................................................... | 68 |
| 3.5. Вплив пошкоджуючої дії рефлюксату на стан слизової оболонки езофагогастродуоденальної зони у обстежених хворих.......................... | 82 |
| 3.6. Характеристика оксидативного гомеостазу у обстежених хворих | 95 |
| 3.7. Обговорення результатів........................................................................ | 101 |
| РОЗДІЛ 4. Обґрунтування лікування обстежених хворих та аналіз його ефективності .................................................................................................. | 107 |
| 4.1. Обґрунтування лікування хворих на рефрактерну гастроезофагеальну рефлюксну хворобу, поєднану з ожирінням....................................................................................................... | 107 |
| 4.2. Аналіз ефективності лікування............................................................. | 110 |
| 4.3. Обговорення результатів........................................................................ | 127 |
| АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ.............. | 130 |
| ВИСНОВКИ................................................................................................... | 149 |
| ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ................................................................... | 151 |
| СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ...................................................... | 153 |

Перелік умовних позначень, символів, одиниць, скорочень і термінів

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| АВ | – | антральний відділ |
| АОЗ | – | антиоксидантний захист |
| ВНС | – | вегетативна нервова система |
| ВООЗ | – | всесвітня організація охорони здоров’я |
| ГА | – | гексозаміни |
| ГДіОХК | – | глікоді- та тріоксихолеві кислоти |
| ГЕРХ | – | гастроезофагеальна рефлюксна хвороба |
| ГП | – | глікопротеїни |
| ГХ | – | глікохолева кислота |
| ДГЕР | – | дуоденогастроезофагеальний рефлюкс |
| ДГР | – | дуоденогастральний рефлюкс |
| ДК | – | дієнові кон’югати |
| ДПК | – | дванадцятипала кишка |
| ДС | – | діагностична специфічність |
| ДЧ | – | діагностична чутливість |
| ЕГДЗ | – | езофагогастродуоденальна зона |
| ЖК | – | жовчні кислоти |
| ІБР | – | індекс біліарного рефлюксу |
| ІМТ | – | індекс маси тіла |
| ІПЗ | – | ізольовані подвійні зв’язки |
| ІПП | – | інгібітор протонної помпи |
| ККП | – | кількість «кислих» періодів |
| КЛЗ | – | кількість лужних закидів |
| ККТП | – | кількість «кислих» тривалих періодів (більше 5 хвилин) |
| КЛТЗ | – | кількість лужних тривалих закидів (більше 5 хвилин) |
| МДА | – | малоновий діальдегід |
| **ММК** | – | **мігруючий моторний комплекс** |
| НЕРХ | – | неерозивна рефлюксна хвороба |
| НКП | – | нічний кислотний «прорив» |
| НЛП | – | нічний лужний «прорив» |
| НПЗЗ | – | нестероїдніі протизапальні засоби |
| **НСС** | – | **нижній стравохідний сфінктер** |
| ОДК | – | оксидієнові кон’югати |
| ОС | – | окружність стегон |
| ОТ | – | окружність талії |
| ПІнС | – | показник інтенсивності симптомів |
| ПОЛ | – | перекисне окислення ліпідів |
| ПЯЕ | – | покривно-ямковий епітелій |
| СХ | – | стравохід |
| СК | – | сіалові кислоти |
| СНО | – | «спонтанне нічне олужнювання» |
| СО | – | слизова оболонка |
| СОД | – | супероксиддисмутаза |
| **ТГ** | – | **тригліцериди** |
| **ТР** | – | **транзиторна релаксація** |
| **ТШХ** | – | **тонкошарова хроматографія** |
| **фІ** | – | **функціональний інтервал** |
| ЦОГ | – | циклооксигеназа |
| ЦП | – | церулоплазмін |
| Ш | – | шлунок |
| ШО | – | шиффові основи |
| ШС | – | шлунковий сік |

ВСТУП

Актуальність теми

Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) та ожиріння займають лідируючі позиції в сучасній клінічній медицині у зв’язку з прогресуючим зростанням захворюваності, частими рецидивами і не завжди задовільною ефективністю лікування [1, 2, 3, 4, 5].

В економічно розвинутих країнах симптоми ГЕРХ спостерігаються вже майже у 50,0 % населення, а рефлюкс-езофагіт – у 7,0 – 10,0 % [6]. В Україні поширеність даної патології не встановлена, цей показник вивчався лише в окремих популяційних групах [7, 8]. Клінічна значимість ГЕРХ визначається погіршенням якості життя, високим ризиком ускладнень [5, 9, 10, 11].

Минуле століття ознаменувалося розвитком фундаментальних досліджень, в результаті яких практичний лікар одержав ефективні засоби боротьби з кислотозалежними захворюваннями, до яких відносять і ГЕРХ. Створення принципово нових класів ефективних кислотознижуючих препаратів, в першу чергу, інгібіторів протонної помпи (ІПП) суттєво вплинуло на результати лікування хворих на ГЕРХ [12, 13, 14]. Проте, у 10,0 – 42,0 % пацієнтів спостерігається рефрактерність до лікування, тобто відсутність відповіді на ІПП після їх прийому двічі на добу протягом 4 – 8 тижнів [15, 16, 17, 18, 19]. За висловленням R. Fass, R. Dickman рефрактерна ГЕРХ стала новим обличчям захворювання, що висуває на перший план необхідність подальшого вивчення причин даного стану [20].

Одним з факторів зростання поширеності ГЕРХ вважають зміни в характері харчування населення (жирна їжа, переїдання), що веде до збільшення захворюваності на ожиріння, яке Всесвітньою організацією охорони здоров’я (ВООЗ) визначене глобальною проблемою в Європейському регіоні [3, 4, 10, 21, 22]. За даними ВООЗ, поширеність цього захворювання досягла масштабів епідемії, а за прогнозами до 2025 р. від нього буде страждати половина дорослого населення планети. Економічні наслідки ожиріння визначаються витратами, які доходять до 6,0 % загальних витрат на охорону здоров’я, витрати на допомогу хворим з ожирінням складають до 8,0 % [3, 23]. В Україні лише 15,0 % дорослого населення мають нормальну масу тіла, а ожиріння розповсюджено у 52,0 % осіб старше 45 років [24]. У різних країнах Європи, за матеріалами ВООЗ, від 10,0 % до 13,0 % летальних випадків пов’язані з ожирінням та його наслідками [3].

Причинна асоціація ГЕРХ та ожиріння доведена як у широкомасштабних епідеміологічних, так і **пілотних** дослідженнях [25, 26, 27, 28, 29]. Багатофакторність патогенезу цих захворювань ускладнює їх перебіг при поєднанні та створює передумови для рефрактерності до лікування.

Серед низки патогенетичних факторів рефрактерної ГЕРХ розглядають відсутність комплайєнсу [19, 30, 31], вплив певних медикаментозних препаратів, генетично детермінований тип метаболізму ІПП, емоційне напруження та психологічну коморбідність, гіперсекреторний синдром, гіперчутливість стравоходу (СХ), нічний кислотний «прорив» (НКП), а також еозинофільний езофагіт та аутоіммунні дерматологічні захворювання [15, 16, 32, 33]. Однак, дослідниками приділялася недостатня увага у визначенні такого фактору як ожиріння в розвитку рефрактерної ГЕРХ.

Складність проблеми лікування ГЕРХ полягає не стільки в купіюванні наявних запальних змін в слизовій оболонці (СО) СХ, скільки в усуненні основного фактора, який послужив причиною розвитку цих змін. Проте, на сьогодні залишається чимало питань щодо причин рефрактерності ГЕРХ.

Істотним патогенетичним фактором рефрактерної ГЕРХ вважають вплив некислого рефлюксату в результаті порушення моторики не тільки СХ, а й пілородуоденального комплексу, з наступним розвитком дуоденогастрального (ДГР) та дуоденогастроезофагеального (ДГЕР) рефлюксів [19, 33, 34, 35, 36]. Проте, у хворих на ожиріння не визначені особливості перебігу рефрактерної ГЕРХ, асоційованої з ДГР, хоча можна передбачати, що в реалізації ДГР може мати значення дефіцит лептину і відсутність його **стимулюючого ефекту на   
ІІ міжтравну фазу мігруючого моторного комплексу (ММК) та післяпрандіальну моторну діяльність шлунка (Ш)** [37].

Залишаються досить суперечливими думки різних вчених щодо значення уповільненої евакуації зі Ш в розвитку рефрактерної ГЕРХ. Деякі дослідники вважають її безпосередньою причиною відсутності відповіді на лікування [19, 34, 35, 36]. Однак, є висловлення, що уповільнена евакуація може розглядатися, як захисний фактор проти кислого рефлюксату [38]. Визначенню впливу зайвої ваги на евакуаторну функцію шлунка при рефрактерній ГЕРХ приділялася увага лише поодинокими дослідниками [39, 40].

Не визначена роль у розвитку рефрактерної ГЕРХ феномену НКП, який, за даними деяких авторів, спостерігається у 60,0 – 80,0 % хворих [15, 32, 41]. Однак T.M. Ours із співавт. вважають, що НКП є ізольованим шлунковим явищем, усунення якого не впливає на симптоматику ГЕРХ [42].

З моменту визначення італійськими вченими A. Bianco зі співавт.**,** феномену "спонтанного нічного олужнювання" (СНО) [43] лише поодинокі дослідники розглядають його в асоціації з порушенням антродуоденальної моторики та припускають значення цього феномену у розвитку ДГР [44, 45]. Між тим,E. Wolfgarten зі співавт. встановлений прямий зв’язок між СНО та розвитком такого ускладненняяк стравохід Барретта[46]. Не визначено також, яку роль відіграє СНО у виникненні рефрактерної ГЕРХ, асоційованої з ДГР.

Досить неоднозначні дані і щодо ушкоджуючого впливу складових некислого рефлюксату на СО СХ, зокрема, потребує вияснення питання щодо токсичної дії жовчних кислот (ЖК) та інших механізмів ушкодження СО. Суперечливі дані різних авторів щодо залежності між клінічними проявами ГЕРХ та вмістом дуоденального рефлюксату потребують уточнення цього аспекту проблеми [47, 48, 49, 50, 51]. Логічне припущення, що клінічні прояви рефрактерної ГЕРХ можуть бути залежними від тривалісті експозиції рефлюксату на СО СХ, також потребує уточнення [31].

Пацієнти з надлишковою масою тіла й ожирінням становлять особливий контингент хворих, оскільки поліморфність клініки і перебіг ГЕРХ у сполученні з іншими супутніми захворюваннями викликають певні труднощі в правильній і своєчасній діагностиці. На порушення моторної діяльності шлунка, які обумовлюють ДГР, в останні роки звертають чимало уваги [52, 53, 54, 55, 56], але такий простий та неінвазивний метод дослідження як ультразвуковий широко не використовується.

Незважаючи на значну кількість досліджень, присвячених лікуванню хворих на рефрактерну ГЕРХ [4, 33, 57, 58, 59, 60], єдиної концепції фармакотерапії захворювання дотепер немає, особливо при такому додатковому фактору ризику, як ожиріння.

Вищенаведене є переконливим підґрунтям для визначення причин, здатних сприяти формуванню рефрактерності ГЕРХ у хворих з ожирінням, зокрема, ролі ДГР та характеру ушкоджуючої дії складових рефлюксату на функціональний стан СО езофагогастродуоденальної зони (ЕГДЗ) та її структуру. Визначення цього питання є перспективним для розробки підходів до ефективного лікування пацієнтів з рефрактерною ГЕРХ, поєднаною з ожирінням.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами**

Дисертаційна робота виконана згідно з планом НДР ДУ «Інститут гастроентерології АМН України» і є фрагментом науково-дослідних робіт: „Вивчити механізми функціональних та структурних змін верхнього відділу травного каналу при пептичній виразці дванадцятипалої кишки, поєднаній з рефлюксною хворобою та визначити шляхи їх корекції” (№ держреєстрації 0104U002440) та „Вивчити механізми розвитку передракових станів шлунка під впливом екзо- та ендогенних факторів і обґрунтувати принципи гальмування провідних ланок формування патологічного процесу” (№ держреєстрації 0107U000310).

У першій НДР здобувачем здійснено клінічне спостереження за хворими, проведено шлункове зондування, рН-моніторування СХ та Ш, вивчений та проаналізований функціональний стан Ш, а також функціональний стан серцево-судинної системи у пацієнтів з ожирінням, розроблена лікувальна програма та проаналізована її ефективність, проведена статистична обробка отриманих результатів, їх аналіз та узагальнення. При виконанні другої НДР здобувачем самостійно здійснено клінічне спостереження за хворими, проведено шлункове зондування, рН-моніторування та визначення евакуаторно-моторної функції Ш, проаналізовано стан системи перекисного окислення ліпідів (ПОЛ).

**Мета дослідження** – оптимізувати діагностику та лікування рефрактерної гастроезофагеальної рефлюксної хвороби у пацієнтів з ожирінням з урахуванням екзогенних та ендогенних факторів, що перешкоджають повному виліковуванню хворих.

**Завдання дослідження.**

1. Визначити особливості клінічного перебігу рефрактерної ГЕРХ, поєднаної з ожирінням та найбільш характерні екзогенні фактори, що перешкоджають повному виліковуванню пацієнтів.
2. Виявити анатомічні та функціональні особливості стану сфінктерного апарату ЕГДЗ та оцінити діагностичне значення ультразвукового методу для дослідження моторно-евакуаторної функції шлунка у обстежених пацієнтів.
3. Виявити особливості функціонування шлунка при рефрактерній ГЕРХ, поєднаній з ожирінням.
4. Визначити найбільш впливові компоненти рефлюксату щодо ушкоджуючої їх дії на слизову оболонку ЕГДЗ у обстежених пацієнтів.
5. Вивчити стан оксидативного гомеостазу у хворих на рефрактерну ГЕРХ, поєднану з ожирінням, та оцінити його вплив на перебіг захворювання.
6. Обґрунтувати терапевтичні заходи для запобігання рефрактерної ГЕРХ у пацієнтів з ожирінням і визначити їх ефективність.

*Об’єкт дослідження* – рефрактерна гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, поєднана з ожирінням.

*Предмет дослідження* – функціональний та морфологічний стан стравоходу, шлунка та дванадцятипалої кишки, ліпідний обмін та окислювальний гомеостаз.

**Наукова новизна одержаних результатів**

Визначені найбільш характерні 3 групи екзогенних факторів, що перешкоджають повному виліковуванню пацієнтів з рефрактерною ГЕРХ в поєднанні з ожирінням: порушення хворими лікарських рекомендацій, тривале застосування нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) та тяжка фізична праця.

Доведена доцільність використання ультразвукового методу дослідження рухової функції Ш, що дозволило у хворих на рефрактерну ГЕРХ, поєднану з ожирінням, визначити анатомічну неспроможність воротаря за пілоричним індексом, розлади перистальтичної активності антрального відділу (АВ) Ш, ретроградний закид дуоденального вмісту у порожнину Ш з визначенням кількості та тривалості епізодів ДГР.

Уперше за інтегральним показником – індексом біліарного рефлюксу (ІБР) доведено, що при ожирінні ушкоджуюча дія дуоденального рефлюксату на СО Ш більш впливова, ніж у пацієнтів з нормальною масою тіла, і проявляється атрофією, склерозом власної пластинки СО, гіперплазією покривно-ямкового епітелію (ПЯЕ) СО тіла та АВ Ш, кишковою метаплазією та дисплазією СО кислотопродукуючої зони Ш.

Встановлено, що найбільш впливовими компонентами складових рефлюксату є глікокон’югати первинних ЖК, рівень яких корелює з індексом маси тіла (ІМТ), ступенем рефлюкс-езофагіту, наявністю ерозивних змін у СХ.

У формуванні клінічної симптоматики рефрактерної ГЕРХ при ожирінні доведена значущість нічного кислотного „прориву”, який асоціюється з тривалим застосуванням хворими НПЗЗ, тоді як нічний лужний „прорив” (НЛП) виникає в результаті уповільнення шлункової евакуації на тлі зниження глибини перистальтичних хвиль АВ Ш, що пов’язано з розладами ліпідного обміну .

Структурні зміни СО ЕГДЗ у хворих на рефрактерну ГЕРХ, поєднану з ожирінням підтримуються дисбалансом в антиоксидантній ланці системи окислювального гомеостазу.

Уперше у хворих з ожирінням обґрунтований диференційований підхід до лікування рефрактерної ГЕРХ, з урахуванням визначених екзогенних факторів, що перешкоджають повному виліковуванню пацієнтів, ушкоджуючої дії складових рефлюксату, функціональних розладів Ш та врахуванням фаз перебудови ліпідного обміну.

Наукова новизна підтверджена Деклараційним патентом України № 31161 UA, МПК6 А 61 В 5/00, G 01 N 33/48 від 25.03.2008 р. на розроблений спосіб ультразвукової діагностики ДГР, який дозволяє об’єктивізувати критерії стану рухової активності Ш, визначити неспроможність воротаря, кількість та тривалість епізодів ДГР.

### Практичне значення отриманих результатів

Встановлена необхідність визначення стану моторно-евакуаторної функції Ш у хворих на ожиріння при ознаках рефрактерної ГЕРХ.

Алгоритм лікування хворих, який викладений у методичних рекомендаціях МОЗ України „Рефрактерна гастроезофагеальна рефлюксна хвороба: причини розвитку, діагностика та лікування”, є обґрунтованим і перспективним для підвищення ефективності лікування хворих.

Запропоновані методи діагностики та лікування впроваджені в роботу діагностичного відділення та відділення захворювань шлунка і дванадцятипалої кишки ДУ “Інститут гастроентерології АМН України”, терапевтичного відділення міської клінічної лікарні № 18 м. Дніпропетровська, гастроентерологічного відділення міської клінічної лікарні № 11 м. Дніпропетровська, терапевтичного відділення міської клінічної лікарні № 6 м. Дніпропетровська, ендокринологічного відділення міської багатопрофільної клінічної лікарні № 4 м. Дніпропетровська, гастроентерологічного відділення Черкаської обласної лікарні, що підтверджено відповідними актами впровадження.

Практичні рекомендації і висновки роботи можуть бути використані в роботі лікарів терапевтичних, гастроентерологічних та ендокринологічних відділень обласних, міських і районних лікарень.

**Особистий внесок здобувача**

Автором особисто проведено відбір пацієнтів та їх клінічне спостереження, комплексне обстеження, яке включало антропометричні дослідження та вивчення функціонального стану серцево-судинної системи у пацієнтів з ожирінням, проведення добового рН-моніторингу, шлункове зондування та вивчення функціонального стану Ш, спостереження моторно-евакуаторної функції Ш при ультразвуковому дослідженні. Самостійно проаналізовано стан системи ПОЛ, розроблена лікувальна програма та проведений аналіз її ефективності, виконано статистичну обробку отриманих результатів, їх аналіз, теоретичне узагальнення та практичне застосування, сформульовані висновки та практичні рекомендації, оформлено дисертаційну роботу й автореферат, а також проведено впровадження отриманих результатів і їх апробацію. Дисертант самостійно готувала наукові дані для публікацій, виступала на конференціях. При оцінці макро- і мікроструктурної організації СО ЕГДЗ у обстежених хворих автор брала участь.

**Апробація результатів дисертації**

Результати досліджень та основні положення роботи висвітлені у доповідях на науково-практичній конференції молодих вчених «Сучасні проблеми гастроентерології» (Дніпропетровськ, 2003), Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих учених «Медична наука–2007» (Полтава, 2007), науково-практичному симпозіумі “Сучасні діагностичні та лікувальні технології в гастроентерології” (Вінниця, 2008), V Міжнародній медико-фармацевтичній конференції студентів і молодих вчених, присвяченій 600-річчю м. Чернівці (Чернівці, 2008), 10-му Міжнародному Слав’яно-Балтійському науковому форумі «Санкт-Петербург – Гастро-2008» (Санкт-Петербург, 2008).

**Публікації**

За матеріалами дисертації опубліковано 13 наукових праць (3 – самостійно), у т.ч. 6 – у фахових виданнях, рекомендованих ВАК України: 3 статті у наукових журналах, 3 – у збірниках наукових праць. Видано 1 методичні рекомендації, одержаний 1 Деклараційний патент України.

ВИСНОВКИ

1. У дисертаційній роботі наведено теоретичне обґрунтування та нове вирішення наукової задачі: покращення діагностики рефрактерної гастроезофагеальної рефлюксної хвороби у пацієнтів з ожирінням та підвищення ефективності їх лікування на підставі визначення впливу екзогенних та ендогенних факторів на структурно-функціональну організацію ЕГДЗ.
2. Серед екзогенних найбільш впливовими є 3 групи факторів, що перешкоджають повному виліковуванню пацієнтів з рефрактерною ГЕРХ в поєднанні з ожирінням: порушення хворими лікарських рекомендацій, тяжка фізична праця та тривале застосування НПЗЗ, яке корелювало з інтенсивністю клінічних проявів, зокрема важкістю у епігастрію (r=0,481; р=0,015) та печією із частотою 1-2 рази на тиждень (r=0,457; р=0,022). До ендогенних факторів слід віднести зміни ліпідного обміну на тлі яких відбувалося уповільнення шлункової евакуації, швидкість якої негативно корелювала з загальними ліпідами (r=-0,544; р=0,001), ТГ (r=-0,521; р=0,001), та асоціювалося зі зниженням глибини перистальтичної хвилі (r=0,563; р=0,031). Наступне виникнення ДГР визначає особливості клінічної симптоматики, зокрема, найвищий ПІнС нудоти, частота якої збільшується при зростанні КЛЗ в нічний час (r=0,533; р=0,041).
3. За ультразвуковим методом з чутливістю 81,8 % та специфічністю

62,5 % визначено у 75,3 % пацієнтів анатомічну неспроможність воротаря та розлади, що з нею пов’язані: ретроградний закид дуоденального вмісту у шлунок на тлі зяяння пілоричного каналу та зростання пілоричного індексу в

1,6 рази (р<0,001), який корелює з індексом маси тіла (r=0,581; р=0,031).

1. Наявність ДГР визначає формування морфологічних змін СО ЕГДЗ: ступінь атрофії в СО тіла Ш (r=0,681; p=0,015), частоту виявлення гіперплазії в тілі (r=0,802; p=0,002) та АВ Ш (r=0,686; p=0,003), дисплазії СО тіла Ш (r=0,835; p<0,001).
2. Ендогенним фактором рефрактерної ГЕРХ у 57,0 % пацієнтів з ожирінням є нічний лужний „прорив”, одним з механізмів якого є зниження глибини перистальтичних хвиль АВ Ш (r=-0,823; р=0,044) та збільшення тривалості епізодів ДГР (r=0,692; р=0,001). Нічний кислотний „прорив” виявлений у 46,2 % пацієнтів і залежав від тривалості прийому НПЗЗ (r=0,463; р<0,05).
3. У хворих з рефрактерною ГЕРХ найбільш ушкоджуючу дію щодо СО ЕГДЗ має глікохолева кислота, рівень якої зростає з підвищенням ІМТ (p<0,01) та корелює зі ступенем рефлюкс-езофагіту (r=0,459; р=0,040), наявністю ерозивних змін у стравоході (r=0,417; р=0,020), частотою запалення у СО тіла Ш (r=0,423; p=0,002).
4. Структурні зміни СО ЕГДЗ у хворих на рефрактерну ГЕРХ, поєднану з ожирінням, підтримуються дисбалансом в антиоксидантній ланці системи окислювального гомеостазу: при підвищенні активності СОД у 1,8 рази (р<0,001) спостерігається зниження активності каталази (p<0,001), яка корелювала з ІМТ (r=-0,457; p=0,022) і частотою виявлення гіперплазії в тілі Ш (r=0,377; p=0,040).
5. Застосування лікувального комплексу з урахуванням визначених екзогенних факторів, ушкоджуючої дії складових рефлюксату, функціональних розладів Ш, які сприяють розвитку рефрактерної ГЕРХ та урахуванням фаз перебудови ліпідного обміну дозволило досягти регресії клінічних проявів у

73,8 % хворих з ожирінням (p<0,001), покращити моторно-евакуаторну функцію Ш у 57,1 % (p<0,001), досягти повної ліквідації ДГР у 49,9 % пацієнтів (p<0,001), НКП – у 100,0 % та втричі зменшити прояви НЛП (р<0,001), відновити баланс у системі окислювального гомеостазу за рахунок зменшення накопичення вторинних та кінцевих продуктів ПОЛ та посилення ферментативної ланки антиоксидантного захисту, що в кінцевому результаті сприяло зменшенню вираженості запальних реакцій та покращенню морфологічного стану СО шлунка у переважної кількості хворих.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для оцінки функціонального стану сфінктерного апарату ЕГДЗ доцільно використовувати ультразвуковий метод дослідження з визначенням стану воротаря, шлункової евакуації, характеру перистальтики АВ Ш, наявності ДГР, кількості та тривалості його епізодів.
2. Для диференційного визначення впливу компонентів біліарного рефлюксату на СО Ш або інших чинників доцільно використовувати інтегральний показник – індекс біліарного рефлюксу, який визначається за формулою:



де Н – ступінь набряку, КМ – кишкова метаплазія, ХЗ – хронічне запалення, Нр – наявність Helicobacter pylori.

ІБР розцінюється як патологічний при його значенні ≥14.

1. Для виявлення причин рефрактерності ГЕРХ при добовому рН-моніторингу необхідно визначати наявність НКП або нічного лужного „прориву”, а при наявності НКП змінювати режим застосування ІПП.
2. При розробці терапевтичної тактики для хворих з ожирінням повинні враховуватися фази перебудови жирового обміну в процесі лікування і поряд з заходами, спрямованими на модифікацію маси тіла (збалансованим раціональним гіпокалорійним харчуванням з енергетичною цінністю добового раціону 1000 – 1200 ккал, збільшенням фізичної активності), протягом перших 2 тижнів необхідно призначати фітопрепарати, що містять екстракти лікувальних рослин з легким сечогінним ефектом. Після цього протягом 3 місяців застосовувати анорексигенний препарат «Цефамадар». В останню фазу перебудови жирового обміну рекомендувати збагачення їжі мікронутрієнтами, ліпотропними продуктами і харчовими волокнами.
3. З метою уникнення пошкоджуючої дії ЖК на СО СХ та Ш пацієнтам з ожирінням, в яких причиною рефрактерної ГЕРХ є ДГР, до лікувального комплексу доцільно включати «Урсосан» із розрахунку добової дози 10 мг/кг маси тіла в комбінації з ІПП «Контролок» 40 мг 1 раз на добу ввечері.
4. Хворим на рефрактерну ГЕРХ, поєднану з ожирінням, доцільно призначати прокінетик домперідон «Мотіліум» 10 мг тричі на добу за 20 хв до їді і засіб цитопротекторної дії колоїдний субцитрат вісмута «Де-нол» по 1 таблетці 4 рази на день за 30 хв до їди .

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 1. | Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review /  J. Dent, H. B. El-Serag, M.-A. Wallander [et al.] // Gut. – 2005. –  № 54. – Р. 710–717. | |
| 2. | El-Serag H. B. Time trends of gastroesophageal reflux disease: a systemic review / H. B. El-Serag // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2007. – № 5. – Р. 17–26. | |
| 3. | Проблема ожирения в Европейском регионе ВОЗ и стратегии ее решения: резюме / [под ред. F. Branca, H. Nikogosian, T. Lobstein]. – 2007. – Режим доступу до джерела:  http://www.euro.who.int/InformationSources/Publications/Catalogue/20070220\_1?language=Russian | |
| 4. | Харченко Н. В. Современные взгляды на ожирение и подходы к его лечению / Н. В. Харченко, Г. А. Анохина // Сучасна гастроентерологія. – 2002. – № 4 (10). – С. 4–12. | |
| 5. | Бабак О. Я. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. / О. Я. Бабак,  Г. Д. Фадеенко. – К.: Интерфарма, 2000. – 175 с. | |
| 6. | Katz P. Gastroesophageal reflux disease – state of the art / P. Katz // Rev. Gastroenterol. Disord. – 2001. – № 1. – Р. 128–138. | |
| 7. | Бичков М. А. Особливості діагностики та лікування гастроезофагеальної рефлюксної хвороби, поєднаної з пептичною виразкою дванадцятипалої кишки: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.36 «Гастроентерологія» / М. А. Бичков. – Дніпропетровськ, 2005. – 20 с. | |
| 8. | Поширеність патологічних гастроезофагеального і дуоденогастрального рефлюксів у хворих на пептичну виразку дванадцятипалої кишки / В. І. Вдовиченко, М. А. Бичков, А. В. Острогляд [та ін.] // Актуальні питання медичної науки та практики. – Запоріжжя: Дике Поле, 2005. – Вип. 68, кн. 1. – С. 31–35. | |
| 9. | Reflux-inducing dietary factors and risk of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia / P. Terry, J. Lagergren, А. Wolk [et al.] // Nutr. Cancer. – 2000. – № 38. – Р. 186–191. | |
| 10. | **Mayne S. T.** Diet, оbesity and reflux in the etiology of adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia in humans / **S. T. Mayne, S. A. Navarro** //  J. Nutr. – 2002. – № 132. – Р. 3467–3470. | |
| 11. | Weston A. P. Prospective evaluation of the prevalence of gastric Helicobacter pylori infection with GERD, Barrett’s esophagus, Barrett’s dysplasia, and Barrett’s adenocarcinoma / A. P. Weston, A. S. Badr, M. Topalovski // Am. J. Gastroenterol. – 2000. – Vol. 95. – P. 387–394. | |
| 12. | Харченко Н. В. Пути оптимизации терапии ГЭРБ / Н. В. Харченко, Е. В. Родонежская // Сучасна гастроентерологія. – 2007. – № 2 (34). – С. 55–57. | |
| 13. | Исаков В. А. Ингибиторы протонного насоса: их свойства и применение в гастроэнтерологии / В. А. Исаков. – М.: Медицина, 2001. – 304 с. | |
| 14. | Харченко Н. Порівняльна ефективність препаратів – блокаторів протонної помпи / Н. Харченко, О. Крюкова // Вісник фармакології та фармації. – 2002. – № 8. – С. 2–5. | |
| 15. | Richter J. E. How to manage refractory GERD / J. E. Richter // Nat. Clin. Pract. Gastroenterol., Hepatol. – 2007. – Vol. 4. – № 12. – P. 658–664. | |
| 16. | Management of gastroesophageal reflux disease (GERD) with refractory to standard dose of proton pump inhibitor / K. Iwakiri, N. Kawami, Y. Tanaka [et al.] // Nippon Rinsho. – 2007. – Vol. 65. – № 5. – P. 913–920. | |
| 17. | Determinants of gastro-oesophageal reflux perception in patients with persistent symptoms despite proton pump inhibitors / F. Zerbib, A. Duriez, S. Roman [et al.] // Gut. – 2008. – Vol. 57. – № 2. – P. 156–160. | |
| 18. | Spiros S. Refractory heartburn to proton pump inhibitors: Epidemiology, Etiology and Management / S. Spiros, N. Sgouros, A. Mantides // Digestion. – 2006. – Vol. 73. – № 4. –P. 218–227. | |
| 19. | Systematic review: proton-pump inhibitor failure in gastro-oesophageal reflux disease – where next? / R. Fass, M. Shapiro, R. Dekel [et al.] // Alimentary Pharmacol. & Therap. – 2005. – Vol. 22. – Issue 2. – P. 79–94. | |
| 20. | Fass R. Functional heartburn: misdiagnosed gastroesophageal reflux or a distinct entity? / R. Fass, R. Dickman // Gastroenterology & Hepatology. – 2005. – Vol. 2. – № 3. – P. 120–121. | |
| 21. | Gastro-oesophageal reflux disease in obesity: pathophysiological and therapeutic considerations / N. Barak, E. D. Ehrenpreis, J. R. Harrison [et al.] // Obes. Rev. – 2002. – Vol. 3. – № 1. – Р. 9–15. | |
| 22. | Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999–2000 /  K. M. Flegal, M. D. Carroll, C. L. Ogden [et al.] // JAMA. – 2002. – № 288. – Р. 1723–1727. | |
| 23. | Body mass index and future healthcare costs: a retrospective cohort study /  D. Thompson, B. Brown, G.A. Nichols [et al.] // Obesity Research. – 2001. – № 9. – P. 210–218. | |
| 24. | Каминский А. Ожирение: эпидемиология, риски для здоров’я, классификация и формы распределения жировой ткани / А. Каминский // Ліки України. – 2005. – № 2 (91). – С. 37–41. | |
| 25. | Abdominal оbesity and the risk of Barrett’s esophagus / H. B. El-Serag,  P. Kvapil, J. Hacken-Bitar [et al.] // The American Journal of Gastroenterology. – 2005. – Vol. 100. – Issue 10. – P. 2151–2156. | |
| 26. | Does body mass index differ between patients with Barrett’s oesophagus and patients with chronic gastro-oesophageal reflux disease? / L. B. Gerson,  N. Ullah, R. Fass [et al.] // Alimentary Pharmacology & Therapeutics. – 2007. – Vol. 25. – Issue 9. – P. 1079–1086. | |
| 27. | Corley D. A. Abdominal obesity, ethnicity and gastro-oesophageal reflux symptoms / D. A. Corley, A. Kubo, W. Zhao // Gut. – 2007. – Vol. 56. – № 6. – Р. 756–762. | |
| 28. | Corley D. A. Body mass index and gastroesophageal reflux disease: a systematic review and meta-analysis / D. A. Corley, A. Kubo // The American Journal of Gastroenterology. – 2006. – Vol. 101. – Issue 11. – P. 2619–2628. | |
| 29. | Prevalence of overweightedness in patients with gastro-esophageal reflux /  L. Piretta, F. Alghisi, F. Anzini [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 13. – № 34. – Р. 4602–4605. | |
| 30. | Effectiveness of proton pump inhibitors in nonerosive reflux disease /  B. B. Dean, A. D. Jr. Gano, K. Knight [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2004. – № 2. – Р. 656–664. | |
| 31. | Исаков В. А. Новая парадигма ГЭРБ и длительная терапия ингибиторами протонного насоса / В. А. Исаков // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2006. – № 4. – С. 53–58. | |
| 32. | Richter J. The refractory GERD patient / J. Richter // World Gastroenterol. News. – 2007. – № 12. – Р. 11–13. | |
| 33. | **Ткач С.М. Рефрактерная гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: современные подходы к диагностике и лечению / С. М. Ткач, Ю. Г. Кузенко // Здоровье Украины. – 2007. – № 20 (1). – С. 37–39.** | |
| 34. | Gastric emptying of patients with persistent reflux symptoms and erosive esophagitis under PPI therapy / N. Kudara, T. Chiba, S. Orii [et al.] // Neurogastroenterol. Motil. – 2004. – № 16. – Р. 654. | |
| 35. | Gastric emptying in patients with gastro-oesophageal reflux disease in comparison with healthy volunteers / W. Jackson, G. A. Wright,  T. W. Davies [et al.] // Gut. – 2001. – № 49. – Р. A1895. | |
| 36. | Review article: The pathophysiology of gastro-oesophageal reflux disease – oesophageal manifestations / D. O. Castell, J. A. Murray, R. Tutuian [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2004. – № 20. – Р. 14–25. | |
| 37. | Regulative effect of leptin on gastric motility: experiment with conscious rats / L-j. Wang, L. Zhou, B. Yuan [et al.] // Honghua Yi Xue Za Zhi. – 2006. – Vol. 86. – № 32. – Р. 2266–2270. | |
| 38. | Postprandial gastric antral contractions in patients with gastro-oesophageal reflux disease: a scintigraphic study / C. L. Barbieri, L. E. Troncon,  J. R. Jr. Herculano [et al.] // Neurogastroenterol. Motil. – 2008. – 20 (5). –  P. 471–478. | |
| 39. | The impact of body mass index on the application of on-demand therapy for Los Angeles grades A and B reflux esophagitis / B. S. Sheu, H. C. Cheng,  W. L. Chang [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 102. – № 11. –  Р. 2387–2394. | |
| 40. | Correlation of endoscopic severity of Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) with Body Mass Index / S. Zafar, H. Israr, A. R. Butt [et al.] // J. Coll. Physicians Surg. Pak. – 2007. – Vol. 17. – № 2. – Р. 72–75. | |
| 41. | Long-term effect of H2-RA therapy on nocturnal gastric acid breakthrough / W. Fackler, T. Ours, M. Vaezi [et al.] // Gastroenterology. – 2002. –  № 122. – Р. 625–632. | |
| 42. | Nocturnal Acid Breakthrough: Clinical Significance and Correlation With Esophageal Acid Exposure / T. M. Ours, W. K. Fackler, J. E. Richter [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 2003. – № 98 (3). – P. 545–550. | |
| 43. | The nightly spontaneous alkalinization of the stomach / A. Bianco,  M. Cagossi, R. Piraccini [et al.] // Riv. Eur. Sci. Med. Farmacol. – 1993. –  № 15. – Р. 17–27. | |
| 44. | Effect of a single oral dose of rabeprazole on nocturnal acid breakthrough and nocturnal alkaline amplitude / J.-Y. Luo, Ch.-Y. Niu, X.-Q. Wang [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2003. – Vol. 9. – № 11. – Р. 2583–2586. | |
| 45. | Assessment of duodenogastric reflux by combined continuous intragastric pH and bilirubin monitoring / F. Dai, J. Gong, R. Zhang [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2002. – Vol. 8. – № 2. – Р. 382–384. | |
| 46. | Duodeno-gastric-esophageal reflux-what is pathologic? Comparison of patients with Barrett’s esophagus and age-matched volunteers /  E. Wolfgarten, B. Pütz, A.H. Hölscher [et al.] // J. Gastrointest. Surg. – 2007. – Vol. 11. – № 4. – Р. 479–486. | |
| 47. | The role of acid and duodenal gastroesophageal reflux in symptomatic GERD / G. H. Koek, J. І. Tack, D. Sifrim [et al.] // The American Journal of Gastroenterology. – 2001. – Vol. 96. – № 7. – Р. 2033–2040. | |
| 48. | Stratification and symptom characteristics of non-erosive reflux disease based on acid and duodenogastroesophageal reflux / L.-S. Xiong,  M.-H. Chen, J.-K. Lin [et al.] // J. Gastroenterol. and Hepatol. – 2008 – № 2. – P. 290–295. | |
| 49. | Аcidity and volume of the refluxate in the genesis of gastro-oesophageal reflux disease symptoms: Review article / D. Sifrim, R. Mittal, R. Fass [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2007. – Vol. 25, № 9, May. – Р. 1003–1017. | |
| 50. | Penagini R. Bile reflux and oesophagitis / R. Penagini // European Journal of Gastroenterology & Hepatology. – 2001. – Vol. 13. – № 1. – Р. 1–3. | |
| 51. | Vaezi M. F. Double reflux: double trouble / M. F. Vaezi, J. E. Richter // Gut. – 1999. – № 44. – Р. 590–592. | |
| 52. | Салова Л.М. Дуоденогастральный рефлюкс у пациентов с алиментарным ожирением / Л. М. Салова, Л. П. Воробьев, В. А. Шестаков // Лікарська справа. – 1997. – № 2. – С. 44–46. | |
| 53. | **Бабак О. Я. Желчный рефлюкс: современные взгляды на патогенез и лечение / О. Я. Бабак // Сучасна гастроентерологiя. – 2003. – № 1 (11). – С. 28–30.** | |
| 54. | Delayed gastric emptying in gastro-oesophageal reflux disease: reassessment with new methods and symptomatic correlations / D. C. Buckles, I. Sarosiek, C. McMillin [et al.] // Am. J. Med. Sci. – 2004. – № 327. – Р. 1–4. | |
| 55. | Звягинцева Т. Д. Изжога как острое состояние / Т. Д. Звягинцева, И. И. Шаргород // Медицина неотложных состояний. – 2007. – № 4 (11). – Режим доступу до журн.: http://urgent.mif-ua.com/archive/issue-501/article-512/ | |
| 56. | Frieling T. Antireflux therapy - more than acid reduction / T. Frieling // Internist. – 2004. – № 45. – Р. 1364–1369. | |
| 57. | Maton P. N. Profile and assessment of GERD pharmacotherapy / P. N. Maton // Сleveland clinic journal of medicine. – 2003. – Vol. 70, Suppl. 5. – P. 51–70. | |
| 58. | Fox M. Gastro-oesophageal reflux disease / M. Fox, I. Forgacs // BMJ. – 2006. – № 332. – Р. 88–93. | |
| 59. | Пасечников В. Д. Клиническое значение феномена ночного кислотного прорыва при применении ингибиторов протонной помпы / В. Д. Пасечников, Д. В. Пасечников // Фарматека. – 2004. – № 13 (90). – Режим доступу до журн.: http://www.pharmateca.ru/cgi-bin/magazine.pl?  мagid=36&mid =1085056570 | |
| 60. | Бабак О. Я. Ингибиторы протонной помпы. Все ли они равнозначны при лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни? / О. Я. Бабак // Сучасна гастроентерологія. – 2002. – № 4 (10). – С. 26–31. | |
| 61. | Spechler S. J. Epidemiology and natural history of gastro-oesophageal reflux disease / S. J. Spechler // Digestion. – 1992. – Vol. 51, Suppl. 1. – Р. 24–29. | |
| 62. | Prevalence, clinical spectrum and health care utilization of gastro-oesophageal reflux disease in a Chinese population: a population-based study // W. M. Wong, K. C. Lai, K. F. Lam [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2003. – № 18. – Р. 595–604. | |
| 63. | Gastroesophageal reflux among different racial groups in the United States / H. B. El-Serag, N. J. Petersen, J. Carter [et al.] // Gastroenterology. – 2004. – № 126. – Р. 1692–1699. | |
| 64. | Nocon M. Prevalence and sociodemographics of reflux symptoms in Germany – results from in a national survey / M. Nocon, T. Keil, S. N. Willich // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2006. – № 23. – Р. 1601–1605. | |
| 65. | Epidemiological study of symptomatic gastroesophageal reflux disease in China: Beijing and Shanghai / G. Pan, G. Xu, M. Ke [et al.] // Chin. J. Dig. Dis. – 2000. – № 1. – Р. 2–8. | |
| 66. | Herszényi L. Гастроэзофагальный рефлюкс в практической деятельности врача общей практики / L. Herszényi // Провизор. – 2005. – № 3. – Режим доступу до журн.: http://www.provisor.com.ua/archive/2005/N3/art\_17.htm | |
| 67. | Gender and the burden of disease attributable to obesity / P. Meunning,  E. Lubetkin, H. Jia [et al.] // American Journal of Public Health. – 2006. – Vol. 96, № 9. – Р. 1662–1668. | |
| 68. | Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults / E. E. Calle, C. Rodriguez, K. Walker-Thurmond [et al.] // N. Engl. J. Med.– 2003. – Vol. 348. – № 17. – Р. 1625–1638. | |
| 69. | Obesity in adulthood and its consequences for life expectancy: a life-table analysis / A. Peeters, J. J. Barendregt, F. Willekens [et al.] // Annals of Internal Medicine. – 2003. – № 138 (1). – Р. 24–32. | |
| 70. | Obesity is associated with increased risk of gastrointestinal symptoms: a population-based study / S. Delgado-Aros, G. Richard Locke III,  M. Camilleri [et al.] // The American Journal of Gastroenterology. – 2004. – Vol. 99. – № 9. – Р. 1801–1806. | |
| 71. | Bult M. J. Surgical treatment of obesity / M. J. Bult, T. van Dalen, A. F. Muller // Eur. J. Endocrinol. – 2008. – Vol. 158. – № 2. – Р. 135–145. | |
| 72. | Relationship between upper gastrointestinal symptoms and changes in body weight in a population-based cohort / F. Cremonini, G. R. Locke,  C. D. Schleck [et al.] // Neurogastroenterology & Motility. – 2006. – Vol. 18. – Issue 11. – P. 987–994. | |
| 73. | Moayyedi P. Barrett’s esophagus and obesity: the missing part of the puzzle / P. Moayyedi // Am. J. Gastroenterol. – 2008. – Vol. 103. – № 2. – Р. 301–303. | |
| 74. | Hampel H. Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications / H. Hampel, N. S. Abraham, H. B. El-Serag // Ann. Intern. Med. – 2005. – Vol. 143. – № 3. – Р. 199–211. | |
| 75. | Body-mass index and symptoms of gastroesophageal reflux in women /  B. C. Jacobson, S. C. Somers, C. S. Fuchs [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2006. – № 354. – Р. 2340–2348. | |
| 76. | Castell D. O. Obesity and gastro-oesophageal reflux: is there a relationship? / D. O. Castell // Eur. J. Gastroenterol., Hepatol. – 1996. – № 8. – Р. 625–626. | |
| 77. | **El-Serag H. B.** Dietary intake and the risk of gastro-oesophageal reflux disease: a cross sectional study in volunteers / **H. B. El-Serag**, **J. A. Satia**,  **L. Rabeneck.**// Gut. – 2005. – № 54. – Р.11–17. | |
| 78. | Obesity: a challenge to esophagogastric junction integrity / J. E. Pandolfino, H. B. El-Serag, Q. Zhang [et al.] // Gastroenterology. – 2006. – Vol. 130. –  № 3. – Р. 639–649. | |
| 79. | Sise A. A comprehensive review of gastroesophageal reflux disease and obesity / A. Sise, F. K. Friedenberg // Obesity Reviews. – 2007. – Vol. 8. –  № 6. – P. 194–203. | |
| 80. | Obesity is associated with increased transient lower esophageal sphincter relaxation / J. C. Wu, L. M. Mui, C. M. Cheung [et al.] // Gastroenterology. – 2007. – Vol. 132. – № 3. – Р. 883–889. | |
| 81. | Anthropometric correlates of intragastric pressure / H. B. El-Serag, T. Tran, P. Richardson [et al.] // Scand. J. Gastroenterol. – 2006. – № 41. – Р. 887–891. | |
| 82. | Obesity increases oesophageal acid exposure / H. B. El-Serag, G. A. Ergun,  J. Pandolfino [et al.] // Gut. – 2007. – Vol. 56. – № 6. – Р. 749–755. | |
| 83. | Gastroesophageal reflux disease and obesity. Pathophysiology and implications for treatment / F. A. Herbella, M. P. Sweet, P. Tedesco [et al.] // J. Gastrointest. Surg. – 2007. – Vol. 11. – № 3. – Р. 286–290. | |
| 84. | Мельниченко Г. А. Ожирение в практике эндокринолога / Г. А. Мельниченко // Русский мед. журнал. – 2001. – Т. 9. – № 2. – С. 82–87. | |
| 85. | Katzmarzyk P. T. Physical inactivity, excess adiposity and premature mortality / P. T. Katzmarzyk, I. Janssen, C. I. Ardern // Obesity Reviews. – 2003. – Vol. 4. – № 4. – Р. 257–290. | |
| 86. | Trayhurn P. Adipocyte biology / P. Trayhurn // Obesity Reviews. – 2007. – Vol. 8. – Р. 41–44. | |
| 87. | Лапчинська І. І. Жирова тканина як ендокринний орган: роль в патогенезі ішемічної хвороби серця та інсулиннезалежного цукрового діабету / І. І. Лапчинська, М. Ф. Стефаник // Лікарська справа. – 2002. – № 8. – С. 36–39. | |
| 88. | | Yang Y. K. Recent developments in our understanding of melanocortin system in the regulation of food intake / Y. K. Yang, C. M. Harmon // Obesity Reviews. – 2003. – Vol. 4. – № 4. – Р. 239–248. |
| 89. | | **Ogunwobi O. O. Globular adiponectin inhibits leptin-induced proliferation of oesophageal adenocarcinoma cells via activation of adiponectin receptor-1 / O. O. Ogunwobi, I. L. Beales //** Gut. – 2007. – Vol. 56. – Suppl. 2. – А73. |
| 90. | | **Ogunwobi O. O. HB-EGF and TGF-mediate leptin-induced epidermal growth factor transactivation and proliferation in oesophageal adenocarcinoma cells / O. O Ogunwobi, I. L. Beales // Gut. – 2007. – №56. – Suppl. 2. – А72.** |
| 91. | | The association of gastric leptin with oesophageal inflammation and metaplasia / F. Francois, J. Roper, A. J. Goodman [et al.] // Gut. – 2008. –  Vol. 57. – № 1. – Р.16–24. |
| 92. | | Altered tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) processing in adipocytes and increased expression of transmembrane TNF-alpha in obesity / H. Xu, K. T. Uysal, J. D. Becherer [et al.] // Diabetes. – 2002. – Vol. 51. – № 6. – Р. 1876–1883. |
| 93. | | Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene /  J. L. Halaas, K. S. Gajiwala, M. Maffei [et al.] // Science. – 1995. – № 269. – Р. 543–546. |
| 94. | | Expression of leptin and leptin receptor isoforms in the human stomach /  H. Mix, A. Widjaja, O. Jandl [et al.] // Gut. – 2000. – № 47. – Р. 481–486. |
| 95. | | **Ogunwobi O. Leptin stimulates proliferation and inhibits apoptosis in Barrett’s esophageal adenocarcinoma cells by cyclooxygenase-2-dependent, prostaglandin-E2-mediated transactivation of the epidermal growth factor receptor and c-Jun NH2-terminal kinase activation / O. Ogunwobi,**  **G. Mutungi, I. L. Beales // Endocrinology. – 2006. – Vol. 147. – № 9. – Р. 4505–4516.** |
| 96. | | Prevalence of gastrooesophageal reflux symptoms and influence of age and sex / M. Nilsson, R. Johnsen, W. Ye [et al.] // Scand. J. Gastroenterol. – 2004. – № 39. – Р. 1040–1045. |
| 97. | | Obesity and estrogen as risk factors for symptomatic gastroesophageal reflux / M. Nilsson, R. Johnsen, W. Ye [et al.] // JAMA. – 2003. – № 290. – Р. 66–72. |
| 98. | | Human obesity is associated with a chronic elevation in brain 5-hydroxytryptamine turnover / G. W. Lambert, M. Vaz, H. S. Cox [et al.] // Clin. Sci. – 1999. – Vol. 2. – Р. 191–197. |
| 99. | | Baldi F. PPI Non responsive heartburn / F. Baldi // 15th united european Gastroenterology Week (27–31 October, 2007) – Рaris: le palais des Congrеs de Рaris, France. – 2007. – Р. 141–149. |
| 100. | | Improving the Management of GERD: Evidence-Based Therapeutic Strategies: Continuing Medical Education, Consensus Opinion in Gastroenterology / W. L. Peterson, R. R. Berardi, H. El-Serag [et al.] // Bethesda, Maryland: AGA Press. – 2002. – P. 1–21. |
| 101. | | Vaezi M. F. “Refractory GERD”: acid, nonacid, or not GERD? / M. F. Vaezi // The American Journal of Gastroenterology. – 2004. – Vol. 99. – Issue 6. – P. 989–990. |
| 102. | | Oudkerk Pool M. Review article: gastro-oesophageal reflux disease – application of the concept of complete remission / M. Oudkerk Pool // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2007. – Vol. 26. – Suppl. 2. – Р. 13–16. |
| 103. | | An evidence-based appraisal of reflux disease management – the Genval Workshop Report / **J. Dent, J. Brun, A. M. Fendrick** [et al.] // Gut. – 1998. – Vol. 44. – Suppl. 2. – Р. S1–S16. |
| 104. | | Jones R. Review: what do we mean by GERD? –definition and diagnosis / R. Jones, J. P. Galmiche // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2005. – Vol. 22. – Suppl 1. – Р. 2–10. |
| 105. | | The prevalence of and risk factors for erosive oesophagitis and non-erosive reflux disease: a nationwide multicentre prospective study in Korea /  N. Kim, S. W. Lee, S. I. Cho [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2008. –  № 27. – Р. 173–185. |
| 106. | | The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus paper / N. Vakil, S. V. van Zanten, P. Kahrilas [et al.] // Z. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 45. – № 11. – Р. 1125–1140. |
| 107. | | Rodger J. Gastro-oesophageal reflux disease: a re-appraisal / J. Rodger //  Br. J. Gen. Pract. – 2006. – Vol. 56. – № 531. – Р. 739–740. |
| 108. | | Gastro-oesophageal reflux symptoms and health-related quality of life in the adult general population – the Kalixanda study / J. Ronkainen, P. Aro,  T. Storskrubb [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2006. – № 23. – Р. 1725–1733. |
| 109. | | Canadian Consensus Conference on the management of gastroesophageal reflux disease in adults – Update 2004 / D. Armstrong, J. K. Marshall,  N. Chiba [et al.] // Can. J. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 19. – № 1. – Р. 15–35. |
| 110. | | Tytgat G.N. Review article: treatment of mild and severe cases of GERD / G. N. Tytgat // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2002. – Vol. 16, Suppl. 4, Jul. –  Р. 73–78. |
| 111. | | Labenz J. Treatment of uncomplicated reflux disease / J. Labenz,  P. Malfertheiner // World J. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 11. – № 28. – Р. 4291–4299. |
| 112. | | Tutuian R. Nocturnal acid breakthrough – approach to management / R. Tutuian, D. O. Castell // Med. Gen. Med. – 2004. – Vol. 6. – № 4. – Р. 11. |
| 113. | | Ткач С. М. Цитохром р450 и метаболизм ингибиторов протонной помпы / С. М. Ткач, Ю. Г. Кузенко, Б. Н. Марусанич // Сучасна гастроентерологія. – 2006. – Vol. 1. – № 27. – С. 50–55. |
| 114. | | Zerbib F. Diagnostic testing in patients with refractory GERD / F. Zerbib, A. Duriez // Current GERD Reports. – 2007. – Vol. 1. – № 3. – Р. 157–162. |
| 115. | | Simultaneous intraesophageal impedante and pH measurement of acid and nonacid gastro-oesophageal reflux: effect of omeprazole / M. Vela,  L. Camacho-Lobato, R. Srinivasan [et al.] // Gastroenterology. – 2001. –  № 120. – Р. 1599–1606. |
| 116. | | Kamiya T. Relationship between gastric motility and the pathophysiology of GERD / T. Kamiya, H. Adachi, T. Joh // Nippon. Rinsho. – 2007. – Vol. 65. – № 5. – Р. 836–839. |
| 117. | | Endoscopic findings in end-stage renal disease / R. Sotoudehmanesh, A. Ali Asgari, R. Ansari [et al.] // Endoscopy. – 2003. – № 35. – Р. 502–505. |
| 118. | | Вахрушев И. М. Функциональное состояние гастродуоденальной зоны при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / И. М. Вахрушев, Л. О. Потапова // Эксп. клин. гастроэнтерология. – 2007. – № 3. – С. 22–26, 128. |
| 119. | | Васильев Ю. В. Ингибиторы протонного насоса / Ю. В. Васильев // Леч. врач. – 2007. – № 1. – Режим доступу до журн.: http://www.lvrach.ru/doctore/2007/01/4534653/ |
| 120. | | Pathogenesis and treatment of refractory gastroesophageal reflux disease in Japanese patients / Y. Fujiwara, K. Higuchi, K. Yamamori [et al.] // Nippon. Rinsho. – 2004. – Vol. 62. – № 8. – Р. 1510–1515. |
| 121. | | 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, G. M. Myhre, D. C. Mays [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2003. – № 17. – Р. 1521–1518. |
| 122. | | Минушкин О. Н. Сложные вопросы терапии ингибиторами протонной помпы / О. Н. Минушкин // Лечащий врач. – 2007. – № 6. – Режим доступу: http://www.gastroscan.ru/differ/min18.htm |
| 123. | | Jones R. Relationship between symptoms, subjective well-being and medication use in gastro-oesophageal reflux disease/ R. Jones, H. R. Liker, P. Ducrotté // Int. J. Clin. Pract. – 2007. – Vol. 61. – № 8. – Р. 1301–1307. |
| 124. | | The prevention of chronic NSAID induced upper gastrointestinal toxicity: a Cochrane collaboration metaanalysis of randomized controlled trials /  A. Rostom, G. Wells, P. Tugwell [et al.] // J. Rheumatol. – 2000. – № 27. –  Р. 2203–2214. |
| 125. | | Pill Esophagitis: two case reports / S. Vãlean, M. Petrescu, A. Cãtinean [et al.] // Romanian J. of Gastroenterol. – 2005. – Vol. 14. – № 2. – Р. 159–163. |
| 126. | | Eosinophilic esophagitis in adults: an emerging problem with unique esophageal features / J. W. Potter, K. Saeian, D. Staff [et al.] // Gastrointest. Endosc. – 2005. – № 59. – 355–361. |
| 127. | | Nocturnal recovery of gastric acid secretion with twice-daily dosing of proton pump inhibitors / P. L. Peghini, P. O. Katz, N. A. Bracy [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 1998. – № 93. – .Р. 763–767. |
| 128. | | Test of refractory gastroesophageal reflux disease / Y. Shimoyama,  S. Kuribayashi, M. Maeda [et al.] // Nippon. Rinsho. – 2004. – Vol. 62. –  № 8. – Р. 1475–1482. |
| 129. | | Manometria esofagica en la enfermedad por reflujo gastroesofagico. Incompetencia del esfinter esofagico inferior o dismotilidad esofagica? / D. M. A. Valdovinos, C. Flores, M. T. Facha [et al.] // Revol. Gastroenterol. Mex. – 1999. – Vol. 64. – № 1. – P. 16–18. |
| 130. | | Orlando B. C. The pathogenesis of gastroesophageal reflux disease: The relationship between epithelial defence, dysmotility, and acid exposure / B. C. Orlando // Amer. J. Gastroenterol. – 1997. – Vol. 92. – № 4. – P. 3–5. |
| 131. | | Nocturnal reflux episodes following the administration of a standardized meal. Does timing matter? / M. Piesman, I. Hwang, C. Maydonovitch [et al.] // The American Journal of Gastroenterology. – 2007. –  Vol. 102. – Issue 10. – P. 2128–2134. |
| 132. | | Effect of сholecystectomy on gastric and esophageal bile reflux in patients with upper gastrointestinal symptoms / M. Fein, M. Bueter, M. Sailer [et al.] // Dig. Dis. Sci. – 2007. – №53 (5). – P. 1186–1191. |
| 133. | | Vaezi M. F. Importance of duodeno-gastro-esophageal reflux in the medical outpatient practice / M. F. Vaezi, J. E. Richter // Hepatogastroenterology. – 1999. – Vol. 46. – № 25. – Р. 40–47. |
| 134. | | Vaezi M. F. Role of acid and duodenogastroesophageal reflux in gastroesophageal reflux disease / M. F. Vaezi, J. E. Richter // Gastroenterology. – 1996. – Vol. 111. – № 5. – Р. 1192–1199. |
| 135. | | Tack J. Review article: the role of bile and pepsin in the pathophysiology and treatment of gastro-oesophageal reflux disease / J. Tack // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2006. – Vol. 24. – Suppl. 2. – Р. 10–16. |
| 136. | | Acid and non-acid reflux in patients with persistent symptoms despite acid suppressive therapy: a multicentre study using combined ambulatory impedance-pH monitoring / I. Mainie, R. Tutuian, S. Shay [et al.] // Gut. – 2006. – Vol. 55. – № 10. – Р. 1398–1402. |
| 137. | | Katz P. O. Medical therapy for gastroesophageal reflux disease in 2007 / P. O. Katz // Rev. Gastroenterol. Disord. – 2007. – Vol. 7. – № 4. – Р. 193–203. |
| 138. | | 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, G. Koek, I. Demedts [et al.] // Am J. Gastroenterol. – 2004. – Vol. 99. – № 6. – Р. 981–988. |
| 139. | | Katz P. O. Review article: the role of non-acid reflux in gastro-oesophageal reflux disease / P. O. Katz // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2000. – № 14. – Р. 1539–1551. |
| 140. | | Duodenogastric reflux of bile in health: the normal range / J. P. Byrne,  R. Romagnoli, P. Bechi [et al.] // Physiol. Meas. – 1999. – Vol. 20. – № 2. – Р. 149–158. |
| 141. | | Дуоденогастральный рефлюкс у человека / В. Ф. Чернов, А. П. Кузнецов, А. В. Данилова [и др.] // Вестник Российской академии мед. наук. – 2000. – № 3. – С. 37–41. |
| 142. | | Mechanisms underlying duodeno-gastric reflux in man / G. H. Koek, R. Vos, D. Sifrim [et al.] // Neurogastroenterol. Motil. – 2005. – № 17. – Р. 191–199. |
| 143. | | Oesophagitis and bile reflux gastritis—clinical and histological assessments / A. S. Taha, M. Balsitisa, W. J. Angersonb [et al.] // Digestive and Liver Disease. – 2003. – Vol. 35. – Issue 10. – P. 701–705. |
| 144. | | Alkaline reflux gastritis: early and late results of surgery / B. Zobolas, G.H. Sakorafas, I. Kouroukli [et al.] // **World J. Surg. – 2006. –** Vol. **30. – № 6. – Р. 1043–1049.** |
| 145. | | Bremner C. G. Bile in the oesophagus / C. G. Bremner, R. J. Mason // British Journal of Surgery Published Online. – 2005. – Vol. 80. – Issue 11. –  P. 1374–1376. |
| 146. | | Gastric pathology in cholecystectomy patients: role of Helicobacter pylori and bile reflux / A. Zullo, V. Rinaldi, C. Hassan [et al.] // J. Clin. Gastroenterol. – 1998. – Vol. 27. – № 4. – Р. 335–338. |
| 147. | | Miwa K. Duodenogastric reflux and foregut carcinogenesis / K. Miwa, T. Hattori, I. Miyazaki // Cancer. – 1995. – Vol. 75. – Suppl. 6. – Р. 1426–1432. |
| 148. | | Duodenogastric reflux and foregut carcinogenesis: analysis of duodenal juice in a rodent model of cancer / M. Fein, K. H. Fuchs, H. Stopper [et al.] // Carcinogenesis. – 2000. – Vol. 21. – № 11. – Р. 2079–2084. |
| 149. | | Fein M. Carcinogenesis in reflux disease – in search for bile-specific effects / M. Fein, J. H. Peters, T. R. DeMeester // Microsurgery. – 2007. – Vol. 27. – № 8. – Р. 647–650. |
| 150. | | Kinoshita Y. Pathogenesis of GERD – peculiarity of NERD / Y. Kinoshita, K. Furuta, K. Adachi // Nippon. Rinsho. – 2007. – Vol. 65. – № 5. – Р. 822–828. |
| 151. | | Stratification and symptom characteristics of non-erosive reflux disease based on acid and duodenogastroesophageal reflux / L.-S. Xiong,  M.-H. Chen, J.-K. Lin [et al.] // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2008. –  Vol. 23. – № 2. – Р. 290–295. |
| 152. | | Influence of overweight and obesity on upper endoscopic findings / H. J. Kim, T. W. Yoo, D. I. Park [et al.] // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2007. – Vol. 22. – № 4. – Р. 477–481. |
| 153. | | Abdominal obesity is an independent risk factor for erosive esophagitis in a Korean population / M. S. Kang, D. I. Park, S. Y. Oh [et al.] //  J Gastroenterol. Hepatol. – 2007. – Vol. 22. – № 10. – Р. 1656–1661. |
| 154. | | Association of body mass index with heartburn, regurgitation and esophagitis: results of the progression of gastroesophageal reflux disease study / M. Nocon, J. Labenz, D. Jaspersen [et al.] // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2007. – Vol. 22. – Issue 11. – P. 1728–1731. |
| 155. | | Вишневская В. В. Коррекция моторно–двигательных нарушений гастродуоденальной зоны / В. В. Вишневская, И. Д. Лоранская, Е. В. Малахова // РМЖ. – 2007. – Т. 15. – № 2. – С. 130–134. |
| 156. | | Маев И. В. Хронический дуоденит: учебное пособие / И. В. Маев, А. А. Самсонов – М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ и СР РФ, 2005. – 160 с. |
| 157. | | **Allocca M.** Effect of prolonged gastric distension on motor function of LES and of proximal stomach / **M. Allocca, M. Mangano, R. Penagini** // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. – 2002. – Vol. 283. – Issue 3. – Р. G677–G680. |
| 158. | | Duodenogastro-esophageal reflux in children with refractory gastro-esophageal reflux disease / I. Hoffman, A. Tertychnyy, N. Ectors [et al.] //  J. Pediatr. – 2007. – Vol. 151. – № 3. – Р. 307–311. |
| 159. | | Duodenogasto-esophageal reflux in children with refractory gastro-esophageal reflux disease / I. Hoffman, T. Degreef, C. Haesendonck [et al.] // XVIII-th Belgian Week of Gastroenterology. – 2006. – Р. D32. |
| 160. | | Freedman J. Bile in the oesophagus contributes to the development and complications of gastro-oesophageal reflux disease / J. Freedman // Stockholm: Doktorsavhandling vid Karolinska Institutet. – 2002. – Р. 1–40. |
| 161. | | Bile acids as components of the duodenogastric refluxate: detection, relationship to bilirubin, mechanism of injury, and clinical relevance /  H. J. Stein, W. K. Kauer, H. Feussner [et al.] // Hepatogastroenterology. – 1999. – Vol. 46. – № 25. – Р. 66–73. |
| 162. | | Richter J.E. Importance of Bile Reflux in Barrett's Esophagus / J. E. Richter // Dig. Dis. – 2000. – № 18. – Р. 208–216. |
| 163. | | Suppression of gastric acid secretion in patients with gastroesophageal reflux disease results in gastric bacterial overgrowth and deconjugation of bile acids / J. Theisen, D. Nehra, D. Citron [et al.] // Journal of Gastrointestinal Surgery. – 2000. – Vol. 4. – Issue 1. – P. 50–54. |
| 164. | | **Буеверов А. О.** Дуоденогастральный рефлюкс как причина рефлюкс-эзофагита / **А. О. Буеверов., Т. Л. Лапина** // Фарматека. – 2006. – № 1. – С. 1–5. |
| 165. | | The extent of duodenogastric reflux in gastro-oesophageal reflux disease / R. E. Marshall, A. Anggiansah, W. A. Owen [et al.] // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2001. – Vol. 13. – № 1. – Р. 5–10. |
| 166. | | Gotley D. C. Bile acid concentrations in the refluxate of patients with reflux oesophagitis / D. C. Gotley, A. P. Morgan, Mr. M. J. Cooper // British Journal of Surgery. – 2005. – Vol. 75. – Issue 6. – P. 587–590. |
| 167. | | Toxic bile acids in gastro-oesophageal reflux disease: influence of gastric acidity / D. Nehra, P. Howell, C. P. Williams [et al.] // Gut. – 1999. – Vol. 44. – № 5. – Р. 598–602. |
| 168. | | Tack J. The role of bile and pepsin in the pathophysiology and treatment of gastro-esophageal reflux disease / J. Tack // Novel Developments in Gastroenterology. – Paris, 19хх. – Р. 45–53. |
| 169. | | Influence of pantoprazole on oesophageal motility, and bile and acid reflux in patients with oesophagitis / P. Netzer, A. Gut, R. Brundler [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2001. – № 15. – Р. 1375–1384. |
| 170. | | Effect of omeprazole 20 mg twice daily on duodenogastric and gastro-oesophageal bile reflux in Barrett's oesophagus / R. E. Marshall,  A. Anggiansah, D. K. Manifold [et al.] // Gut. – 1998. – № 4. – Р. 603–606. |
| 171. | | Bile acids as carcinogens in human gastrointestinal cancers / H. Bernstein, C. Bernstein, C. M. Payne [et al.] // Mutat. Res. – 2005. – Vol. 589. – № 1. –  Р. 47–65. |
| 172. | | Bernstein C. Aging, sex and DNA repair / Bernstein C., Bernstein H. – New York: Academic Press, 1991. – 382 p. |
| 173. | | Simic A. Significance of duodenogastric reflux in patients with erosive esophagitis / A. Simic, P. Pesko // **Acta Chir. Iugosl. – 2000. –** Vol. **47. – № 3. – Р. 67–72.** |
| 174. | | Nina-Virreira C. O. Duodenogastroesophageal reflux- and esophagitis-induced disease / C. O. Nina-Virreira, J. Arenas-Osuna, H. Quiroga-Via // Cir. Cir. – 2003. – Vol. 71. – № 4. – Р. 286–295. |
| 175. | | Vrba R. Biliary reflux in a reflux disorder of the oesophagus / R. Vrba, C. Neoral, R. Aujeský // Rozhl. Chir. – 2006. – Vol. 85. – № 1. – Р. 31–34. |
| 176. | | Influence of bile acids as a part of duodenogastroesophageal reflux on secretory profile of the esophageal preepithelial barier in healthy volunteers and gastroesophageal reflux disease patients: its potential pathogenetic implication / C. Poplawski, A. Gabryelewicz, R. McCallum [et al.] // Gastroenterologia. – 2004. – № 3. – Р. 101–105. |
| 177. | | Gastric fluid bile concentrations and risk of Barrett's esophagus /  K. S. Nason, D. C. Farrow, G. Haigh [et al.] // Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg. – 2007. – Vol. 6. – № 3. – Р. 304–307. |
| 178. | | Duodenogastric reflux: correlations among bile acid pattern, mucus secretion, and mucosal damage / E. Masci, P. A. Testoni, L. Fanti [et al.] // Scand. J. Gastroenterol. – 1987. – Vol. 22. – № 3. – Р. 308–312. |
| 179. | | Effects of Bile Reflux on Gastric Mucosal Lesions in Patients With Dyspepsia Or Chronic Gastritis / S. L. Chen, J. Z. Mo, Z. J. Cao [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 11 (18). – Р. 2834–2837. |
| 180. | | Gastric proliferative lesions induced by duodenogastric reflux in rats /  R. L. Monteiro, N. A. Andreollo, M. A. Rodrigues [et al.] // Acta Cir. Bras. –2006. – Vol. 21. – № 4. – Р. 207–213. |
| 181. | | Duodenogastric reflux is associated with antral metaplastic gastritis /  M. Nakamura, K. Haruma, T. Kamada [et al.] // Gatrointest. Endosc. – 2001. – № 53. – Р. 53–59. |
| 182. | | Functional and morphological characteristics of the gastric mucosa in duodenogastric reflux / N. A. Zhukov, V. A. Akhmedov, N. S. Turilova [et al.] // Eksp. Klin. Gastroenterol. – 2002. – № 2. – Р. 22–24. |
| 183. | | Kawiorski W. Pathogenesis and significance of gastroduodenal reflux /  W. Kawiorski, R. M. Herman, J. Legutko // Przegl. Lek. – 2001. – Vol. 58. –  № 1. – Р. 38–44. |
| 184. | | Bile reflux gastritis and Barrett's oesophagus: further evidence of a role for duodenogastro-oesophageal reflux? / M. Dixon, P. Neville, N. Mapstone [et al.] // Gut. – 2001. – Vol. 49. – № 3. – Р. 359–363. |
| 185. | | Association between reflux esophagitis and/or hiatus hernia and gastric mucosal atrophy level in Japan / K. Iwakiri, Y. Tanaka, Y. Hayashi [et al.] // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2007. – Vol. 22. – № 12. – Р. 2212–2216. |
| 186. | | Fundal gastritis as a potential cause of reflux oesophagitis / M. І. Newton,  M. A. Kamm, I. C. Talbot [et al.] // Diseases of the Esophagus. – 2000. –  Vol. 13. – № 1. – Р. 56–60. |
| 187. | | Endoscopic grading of gastroesophageal flap valve and atrophic gastritis is helpful to predict gastroesophageal reflux / G. H. Kim, G. A. Song, T. O. Kim [et al.] // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2008. – Vol. 23. – № 2. – Р. 208–214. |
| 188. | | Differences in сlinical сharacteristics between рatients with еndoscopy-negative reflux disease and erosive esophagitis in Japan / Y. Fujiwara,  K. Higuchi, M. Shiba [et al.] // The American Journal of Gastroenterology. – 2005. – Vol. 100. – Issue 4. – P. 754–758. |
| 189. | | Gastro-oesophageal reflux monitoring: review and consensus report on detection and definitions of acid, non-acid and gas reflux / D. Sifrim,  D. Castell, J. Dent [et al.] // Gut. – 2004. – № 53. – Р. 1024–1031. |
| 190. | | Real-time assessment of gastroduodenal motility by ultrasonography /  K. Haruma, H. Kusunoki, N. Manabe [et al.] // Digestion. – 2008. – Vol. 77. – Suppl. 1. – Р. 48–51. |
| 191. | | Tipnis N. A. Distension during gastroesophageal reflux: effects of acid inhibition and correlation with symptoms / N. A.Tipnis, P. L. Rhee, R. K. Mittal // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. – 2007. – Vol. 293. –  № 2. – Р. G469–G474. |
| 192. | | Бутрова С. А. Терапия ожирения / С. А. Бутрова // Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты / [под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко]. – М.: Медицинское информационное агентство. – 2004. – С. 378–405 |
| 193. | | Дедов И. И. Обучение больных ожирением: программа / И. И. Дедов, С. А. Бутрова, Л. В. Савельева. – М., 2001. – 52 с. |
| 194. | | Diet and Lifestyle recommendations revision 2006: a scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee / A. H. Lichtenstein, L. J. Appel, M. Brands [et al.] // Circulation. – 2006. – № 114. – P. 82–96. |
| 195. | | What are the long-term benefits of weight reducing diets in adults? A systematic review of randomized controlled trials / A. Avenell, T. J. Brown, M. A. Mcgee [et al.] // J. Hum. Nutr. Diet. – 2004. – 17. – P.317–35. |
| 196. | | Bensimhon D. R. Obesity and physical activity: a review / D. R. Bensimhon, W. E. Kraus, M. P. Donahue // Am. Heart J. – 2006. – № 151. – P. 598–603. |
| 197. | | Савельева Л.В. Современная концепция лечения ожирения: клинические рекомендации для практикующих врачей / Л. В. Савельева // Фарматека. – 2007. – № 12 (146). – С. 33–38. |
| 198. | | Galmiche J. P. Treatment of gastro-oesophageal reflux disease in adults /  J. P. Galmiche, E. Letessier, C. Scarpignato // BMJ. – 1998. – № 6. – P. 1720–1723. |
| 199. | | Richter J. E. Oral pantoprazole for erosive esophagitis: a placebo-controlled randomized clinical trial. Pantoprazole US GERD Study Group / J. E. Richter, W. Bochenek // Am. J. Gastroenterol. – 2000. – № 95. – Р. 3071–3080. |
| 200. | | Short-term treatment with proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease / B. van Pinxteren, M. E. Numans, P. A. Bonis [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. – 2006. – 19 (3). – CD002095. |
| 201. | | Medical treatment of gastro-oesophageal reflux disease / F. De Giorgi, M. F. Savarese, E. Atteo [et al.] // Acta Otorhinolaryngol. Ital. – 2006. – № 26 (5). – P. 276–80. |
| 202. | | DeVault K. R. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease / K. R. DeVault, D. O. Castell // Am. J. Gastroenterol. – 2005. – 100 (1). – P. 190–200. |
| 203. | | Quality of life in patients with heartburn but without esophagitis: effects of treatment with omeprazole / Havelund T., Lind T., Biklund I. [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 1999. – № 94. – P. 1782–1789. |
| 204. | | Reynolds J. C. Critical Components of the Quality/Value Equation: GERD Case Study. Proper Diagnosis and Effective Treatment Decisions / C. J. Reynolds // Pharmacy and Therapeutics. – 2002. – Suppl. 1. – P. 7–10. |
| 205. | | Kuo B. Optimal dosing of omeprazole 40 mg daily: effects on gastric and esophageal pH and serum gastrin in healthy controls / B. Kuo, D. O. Castell // Am. J. Gastroenterol. – 1996. – № 91. – P. 1532–1538. |
| 206. | | Bardhan K.D. The role of the proton pomp inhibitors in the treatment of gastroesophageal reflux disease / K. D. Bardhan // Aliment. Pharmacol. Ther. – 1999. – № 9. – Suppl. 1. – P. 15–25. |
| 207. | | Patterns of proton pump inhibitors use in clinical practice / A. F. Barrison, L. A. Jarboe, B. M. Weinberg [et al.] // Am. J. Med. – 2001. – № 111. –  P. 469–473. |
| 208. | | Sub-optimal proton pump inhibitor dosing is prevalent in patients with poorly controlled gastro-oesophageal reflux disease / N. T. Gunaratnam,  T. P. Jessup, J. Inadomi [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2006. – № 23 (10). – P. 1473–1477. |
| 209. | | Evaluation of omeprazole as a cost-effective diagnostic test for gastro-oesophageal reflux disease / C. M. Bate., S. A. Riley, R. W. Chapman [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. – 1999. – № 13. – P. 59–66. |
| 210. | | Brun J. High dose proton pump inhibitor response as an initial strategy for a clinical diagnosis of gastro-oesophageal reflux disease (GERD). Swedish multi-centre group in primary health care / J. Brun, H. Sorngard // Fam. Pract. – 2000. – № 17 (5). – P. 401–404. |
| 211. | | Vakil N. Systematic review: direct comparative trials of the efficacy of proton pump inhibitors in the management of gastro-oesophageal reflux disease and peptic ulcer / N. Vakil, M. B. Fennerty // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2003. – № 18. – P. 559–568. |
| 212. | | Non-erosive reflux disease (NERD), acid reflux and symptom patterns / S. D. Martinez, I. B. Malagon, H. S. Garewal [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2003. – № 17 (4). – P. 537–545. |
| 213. | | Esomeprazole (40 mg) compared with lansoprazole (30 mg) in the treatment of erosive esophagitis / D. O. Castell, P. J. Kahrilas, J. E. Richter [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 2002. – № 97. – Р. 575–583. |
| 214. | | Miner P. Review article: relief of symptoms in gastric acid-related diseases – correlation with acid suppression in rabeprazole treatment / P. Miner // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2004. – Vol. 20. – Suppl. 6. – Р. 20–29. |
| 215. | | Fass R. Treatment of patients with persistent heartburn symptoms: a double-blind randomized trial / R. Fass, S. Sontag, B. Traxler [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2003. – № 4 (1). – P. 50–60. |
| 216. | | Vakil N. B. Dysphagia in patients with erosive esophagitis: Prevalence, severity, and response to proton pump inhibitor treatment / N. B. Vakil, B. Traxler, D. Levine // Clinical Gastroenterology and Hepatology. – 2004. –Vol. 2. – P. 665 – 668. |
| 217. | | Nocturnal gastric acidity and acid breakthrough on different regimens of omeprazole 40 mg daily / J. G. Hatlebakk, P. O. Katz, B. Kuo [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. – 1998. – № 12. – P. 1235–1240. |
| 218. | | Robinson M. H2-Receptor antagonists revisited: current role in the treatment of gastroesophageal reflux disease **/** M. Robinson, S. Rodriguez-Stanley // Мedscape. – 2000. – May; 25. – Режим доступу до джерела: http://www.medscape.com/viewprogram/614\_pnt |
| 219. | | Peghini P. L. Ranitidine controls nocturnal gastric acid breakthrough on omeprazole: a controlled study in normal subjects / P. L. Peghini, P. O. Katz, D. O. Castell // Gastroenterology. – 1998. – № 115. – P. 1335–1339. |
| 220. | | Orr W. C. The efficacy of omeprazole twice daily with supplemental H2 blockade at bedtime in the suppression of nocturnal oesophageal and gastric acidity / W. C. Orr, M. J. Harnish // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2003. – № 17 (12). – P. 1553–1558. |
| 221. | | Tolerance to oral H2-receptor antagonists / C. H. Wilder–Smith, T. Ernst, M. Gennoni [et al.] // Dig. Dis. Sci. – 1990. – № 35 (8). – P. 976–983. |
| 222. | | Bedtime ranitidine does not eliminate the need for a second daily dose of omeprazole to suppress nocturnal gastric pH / R. M. Khoury, P. O. Katz, R. Hammod [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. – 1999. – № 13. – P. 675–678. |
| 223. | | Tutuian R. A PPI is a PPI is a PPI: lessons from prolonged intragastric pH monitoring / R. Tutuian, P. O. Katz, D. O. Castell // Gastroenterology. – 2000. –№ 118. – A17. |
| 224. | | Ткач С. М. Сходства и различия ингибиторов протонной помпы: какой препарат считать оптимальным? / С. М. Ткач // Сучасна гастроентерологія. – 2003. – № 2 (12). – С. 89–93. |
| 225. | | Mayer E. A. Basic and clinical aspects of visceral hyperalgesia / E. A. Mayer, G. F. Gebhart // Gastroenterology. – 1994. – № 107 (1). – P. 271–293. |
| 226. | | Tack J. Review article: approaches to endoscopic-negative reflux disease: part of the GERD spectrum or a unique acid-related disorder? / J. Tack, R. Fass // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2004. – № 19 (1). – P. 28–34. |
| 227. | | Influence of citalopram, a selective serotonin reuptake inhibitor, on oesophageal hypersensitivity: a double-blind, placebo-controlled study / D. Broekaert, B. Fischler, D. Sirfrim [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2006. – № 23. – P. 365-370. |
| 228. | | Clouse R.E. Psychotropic medications for the treatment of functional gastrointestinal disorders / R. E. Clouse // Clin. Perspect. Gastroenterol. – 1999. – № 2. – P. 348–356. |
| 229. | | Long-term outcome from tricyclic antidepressant treatment of functional chest pain / C. Prakash, R. E. Clouse // Dig. Dis. Sci. – 1999. – № 44. – P. 2373–2379. |
| 230. | | Randomized trial of sertraline in patients with unexplained chest pain of noncardiac origin / I. Varia, E. Logue, C. O'Connor [et al.] // Am. Heart J. – 2000. – № 140. – P. 367–372. |
| 231. | | Effect of omeprazole 20 mg twice daily on duodenogastric and gastro-osophageal bile reflux in barrett’s esophagus / R. E. Marshall, A. Anggiansah, D. K. Manifold [et al.] // Gut. – 1998. – № 43. – P. 603–606. |
| 232. | | Menges M. Increased acid and bile reflux in Barrett’s esophagus compared to reflux esophagitis, and effect of proton pump inhibitor therapy / M. Menges, M. Muller, M. Zeitz // Am. J. Gastroenterol. – 2001. – № 96. – P. 331–337. |
| 233. | | Скворцов В. В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь / В. В. Скворцов, Р. Г. Мязин // Медлайн Экспресс. – 2005. – № 3 (179). – С. 25–28. |
| 234. | | Bile reflux in benign and malignant Barrett’s esophagus: effect of medical acid suppression and Nissen fundoplication / H. J. Stein, W. K. Kauer,  H. Feussner [et al.] // J. Gastrointest. Surg. – 1998. – № 2. – P. 333–341. |
| 235. | | Malfertheiner P. Guidelines for the Management of Helicobacter pylori Infection Summary of the Maastricht-3 2005: Consensus Report / P. Malfertheiner, F. Megraud, C. O’Morain // European Gastroenterology Review. – 2005. – P. 59–60. – Режим доступу до джерела: [www.touchbriefings.com/pdf/1489/Malfertheiner.pdf](http://www.touchbriefings.com/pdf/1489/Malfertheiner.pdf) |
| 236. | | Effect of Helicobacter pylori status on intragastric pH during treatment with omeprazole / E. F. Verdu, D. Armstrong, R. Fraser [et al.] // Gut. – 1995. –  № 36. – P. 539–543. |
| 237. | | Long-term omeprazole treatment in resistant gastroesophageal reflux disease: efficacy, safety, and influence on gastric mucosa / E. C. Klinkenberg-Knol,  F. Nelis, J. Dent [et al.] // Gastroenterology. – 2000. – № 118. – P. 661–669. |
| 238. | | A randomized, double-blind trial of the efficacy and safety of 10 or 20 mg rabeprazole compared with 20 mg omeprazole in the maintenance of gastrooesophageal reflux disease over 5 years / B. Thjodleifsson, G. Rindi,  A. Fiocca [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2003. – № 17. – Р. 343–351. |
| 239. | | Pilot Study of On-Demand Therapy With Pantoprazole 20mg for Long-Term Treatment in Patients With Mild Gastro-Oesophageal Reflux Disease /  T. Scholten; U. Pustlauk; P. Sander [et al.] // Drug Invest. – 2005. – № 25 (10). – P. 633–642. |
| 240. | | Esomeprazole 20 mg continous versus on demand treatment of patients with endoscopy-negative reflux disease (ENRD) / E. Bayerdörffer, P. Sipponen, M. Bigard [et al.] // Gut. – 2004. – № 53 (4). – A106. |
| 241. | | Katz P. O. Applications of Acid-Suppression Therapy in GERD / Acid-Related Disorders / P. O. Katz // Medscape Gastroenterology. – 2007. – Nov. – Режим доступу до джерела: http://www.medscape.com/viewarticle/565395 |
| 242. | | Минушкин О.Н. Функциональная диспепсия / О. Н. Минушкин // Consilium medicum. – 2006. – Т. 8. – № 1. – Режим доступу до журн.:  http://www.consilium-medicum.com/media/gastro/06\_01/8.shtml |
| 243. | | Singh S. Differential usefulness in suspected acid-related complaints of heartburn and chest pain / S. Singh, J. E. Richter, L. A. Bradley [et al.] // Digestive Diseases and Sciences. – 1993. – Volume 38 (8). – P. 1402–1408. |
| 244. | | Obesity: Preventing and managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity [3-5 June 1997, Geneva] // WHO/NUT/NCD/98.1. – Режим доступу до джерела: http://www.who.int/nutrition/publications/obesity\_executive\_summary.pdf |
| 245. | | Минимальная стандартная терминология в эндоскопии пищеварительной системы: пособие для врачей / [Е. Д. Федоров, С. Ю. Орлов, П. Л. Чернякевич и др.] – М.: ЗАО «Бизнес-школа «Интел-Синтез», 2001. – 80 с. |
| 246. | | Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los-Angeles classification / L. Lundell, J. Dent, J. Bennett [et al.] // Gut. – 1999. – № 45 (2). – P. 172–180. |
| 247. | | Аруин Л. И.Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника / Л. И. Аруин, Л. Л. Капуллер, В. А. Исаков – М.: Триада-Х. – 1998. – 496 с. |
| 248. | | Bile reflux index after therapeutic biliary procedures / S. Kuran, E. Parlak, G. Aydog [et al.] // BMC Gastroenterology. – 2008. – Vol. 8. – № 1. – P. 4. – Режим доступу до журналу: http://www.biomedcentral.com/1471-230X/8/4 |
| 249. | | Внутрішньопорожнинна pH-метрія шлунково-кишкового тракту: Практичне керівництво / [за ред. В.М. Чернобрового]. – Вінниця: Логос, 1999.– 80 c. |
| 250. | | Пат. 31161 UA, МПК6 А 61 В 5/00, G 01 N 33/48. Спосіб діагностики дуоденогастрального рефлюксу / Мосійчук Л. М., Майкова Т. В., Петішко О. П., Кушніренко І. В., Зак М. Ю., Ляпченко В. В.; заявник та патентовласник ДУ «Інститут гастроентерології АМН України». – 200714120; заявл. 17.12.07; опубл. 25.03.08, Бюл. № 4. |
| 251. | | Клініко-лабораторна оцінка функціонального стану секреторних залоз шлунка: метод. рекомендації / [под ред. А. І. Руденко] – К., 2004. – 23 с. |
| 252. | | Колб В. Г. Справочник по клинической химии / В. Г. Колб, В. С. Камышников. – Минск: Беларусь, 1982. – 194 с. |
| 253. | | Рабинович П. Д. Определение степени активности язвенной болезни гастродуоденальной системы по выделению дезоксигеназы фукозы с цельной мочой: методические указания / П. Д. Рабинович, С. И. Вайстух. – Чита, 1973. – 25 с. |
| 254. | | Чургулиа М. З. Выбор хирургической тактики при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки по данным ультразвукового исследования желудка и двенадцатиперстной кишки: автореф. дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук: спец. 14.00.27 «Хирургия» / М. З. Чургулиа. – Великий Новгород, 2007. – 27 с. |
| 255. | | Біохімічні та біофізичні методи оцінки порушень окислювального гомеостазу в осіб, що зазнали радіоційного впливу внаслідок аварії на ЧАЕС: метод.рекомендації / [підгот. М. М. Овсянникова, С. М. Альохіна, О. В. Дробінська та ін.]. – К, 1999. – 6 с. |
| 256. | | Сопоставление различных подходов к определению продуктов ПОЛ в гептан-изопропанольных экстрактах крови / И. А. Волчегорский, Ф. Г. Налимов, Б. Г. Яворянский [и др.] // Вопросы мед. химии. – 1989. – С. 127–130. |
| 257. | | Сирота Т. В. Новый подход в исследовании аутоокисления адреналина и использование его для измерения активности супероксиддисмутазы /  Т. В. Сирота // Вопросы медицинской химии. – 1999. – Т. 45. – № 3. –  С. 263–272. |
| 258. | | Камышников В. С. Справочник по клинико-биохимической диагностике лабораторной диагностике / В. С. Камышников. – Минск: Беларусь. – 2000. – Т. 2. – 463 с. |
| 259. | | Лежава Д. И. Количественное определение желчных кислот в желчи методом тонкослойной хроматографии / Д. И. Лежава // Лаб. дело. – 1969. – № 1. – С 38–41. |
| 260. | | Петри А. Наглядная статистика в медицине / А. Петри, К. Сэбин – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. – 143 с. |
| 261. | | Флетчер Р. Клиническая эпидемиология: основы доказательной медицины / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер; [пер. с англ. под общ. ред. С. Е. Бащинского, С. Ю. Варшавского]. – М.: Медиа Сфера, 2004. – 347 с. |
| 262. | | Анисимова О. О. Принципы нелекарственной коррекции избыточного веса / О. О. Анисимова // Российские аптеки. – 2007. – № 9 (1). – С. 36–37. |

# Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>