

ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНАЯ РЕФЛЮКСНАЯ БОЛЕЗНЬ: ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ

Ткаченко Е. И., Успенский Ю. П., Каратеев А. Е., Бакулин И. Г., Пахомова И. Г.

Санкт-Петербургская государственная медицинская академия имени И. И. Мечникова

НИИ ревматологии РАМН, Москва

Государственный институт усовершенствования врачей Министерства обороны РФ

РЕЗЮМЕ

В статье содержится описание нежелательных эффектов, связанных с тотальным назначением больным гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ), независимо от тяжести заболевания, ингибиторов протонного насоса (ИПП). Приводятся данные, что в отношении больных с изжогой без эзофагита (неэрозивная ГЭРБ) значение ИПП неоправданно с патогенетической точки зрения и малоэффективно. В частности, лечение ИПП увеличивает риск острого гастроэнтерита и пневмонии. Безопасный препарат местного действия Пепсан-Р эффективно купирует симптомы и повышает качество жизни больных неэрозивной ГЭРБ.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ингибиторы протонной помпы, побочные эффекты антисекреторной терапии, Пепсан-Р.

SUMMARY

The article contains information about severe side effects of long-term acid suppression with non-select proton pump inhibitors (PPI) treatment of gastroesophageal reflux disease (GERD). As far as concern patients with heartburn without esophagitis (non-erosive GERD) using PPI doesn't correspond the pathogenesis and hardly has any advantages. Therapy with gastric acidity inhibitors increases risk of acute gastroenteritis and community-acquired pneumonia. Quality of life is rising and symptoms of gastro-esophageal reflux are getting away thanks to topical harmless treatment GERD without severe esophagitis Pepsan-R.

Key words: gastroesophageal reflux disease, proton pump inhibitors, side effects of long — term acid suppression, Pepsan-R.

Согласно общемировой статистике, в последние десятилетия отмечается значимый рост числа больных, страдающих гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ), — наиболее ярким хрестоматийным примером кислотозависимой патологии органов пищеварения [1, 2]. Общность патогенетических механизмов формирования последних вытекает из положения, выдвинутого известным австрийским ученым K. Schwarz (1910), которое гласит: «Без кислоты нет язвы», что с современных позиций развития гастроэнтерологии позволяет утверждать: «Без кислоты нет не только язвы, но и других кислотозависимых заболеваний органов пищеварения». Среди данной группы заболеваний наиболее распространены в популяции ГЭРБ; язвенная болезнь; неязвенная (функциональная) диспепсия; гастропатия, индуцированная приемом нестероид-

ных противовоспалительных препаратов; синдром Золлингера — Эллисона. При этом если мало какое заболевание может сравниться, в частности, с язвенной болезнью по частоте обращаемости к данной проблеме за последние 100 лет, сделавшей ее поистине притчей во языцех, то ГЭРБ долгое время оставалась золушкой клинической гастроэнтерологии, по крайней мере в осознании ее как заболевания целостного организма гастроэнтерологической общественностью.

Между тем история формирования представлений о данном заболевании уходит своими корнями в античные времена, а упоминание о подобном симптомокомплексе содержится еще в трудах Авиценны. На секционном материале язвенный эзофагит впервые был выявлен в 1879 году Н. Quincke, описавшим на трех посмертных случаях эрозивно-

язвенные поражения в нижних отделах пищевода как «язвы пищевода, вызванные перевариванием», и указавшим на их связь с переваривающим действием желудочного сока [3]. W. Tileston в 1906 году подтвердил наблюдения Н. Quincke, определив «пептическую язву пищевода» как самостоятельное заболевание [3]. За последние 100 лет терминология данного страдания динамично менялась, в известной мере эклектически отражая преобладание функционального (сам по себе гастроэзофагеальный рефлюкс может являться физиологическим феноменом и встречаться у абсолютно здоровых людей) или морфологического подходов к оценке природы заболевания: пептический эзофагит, рефлюксная болезнь, рефлюкс-эзофагит и др.

Впервые современный термин «гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь» (ГЭРБ) был предложен М. Rossetti в 1966 г. В октябре 1997 г. на междисциплинарном конгрессе в Генвале (Бельгия) было оформлено признание ГЭРБ в качестве самостоятельной нозологической единицы и предложено выделять две формы заболевания: с эндоскопическими изменениями пищевода (собственно ГЭРБ) и без видимых повреждений слизистой оболочки (эндоскопически негативная форма (НЭРБ), т. е. ГЭРБ без эзофагита) [4]. А в 1999 г. ГЭРБ официально вошла в Международную классификацию болезней X пересмотра (рубрика K21) и подразделяется на ГЭРБ с эзофагитом (K21.0) и ГЭРБ без эзофагита (K21.1). Тогда же было принято первое руководство по диагностике и лечению этого заболевания, основанное на принципах доказательной медицины. Наиболее частым симптомом заболевания была признана изжога, наблюдаемая как минимум у 75 % пациентов [4]. Важным этапом в истории ГЭРБ стало также выделение одного из осложнений длительно существующего рефлюкс-эзофагита — пищевода Барретта, который рассматривается как болезнь, ведущая к развитию аденокарциномы.

Согласно классификации ВОЗ, ГЭРБ — это хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное нарушением моторно-эвакуаторной функции гастроэзофагеальной зоны и характеризующееся спонтанным и/или регулярно повторяющимся забрасыванием в пищевод желудочного или дуоденального содержимого, что приводит к повреждению дистального отдела пищевода [5, 6].

Распространенность ГЭРБ среди взрослого населения составляет до 40 %. В странах Западной Европы и США широкие эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что 40 % лиц постоянно (с различной частотой) испытывают изжогу — основной симптом ГЭРБ. Ежедневно в промышленно развитых странах симптомы ГЭРБ испытывают 4–10 % населения, еженедельно — 30 %, ежемесячно — 50 % [7]. В США и Бельгии только эндоскопически позитивная ГЭРБ выявляется у 21–27 % популяции, в Японии — у 16,5 %, а в ря-

де стран Азии — около 3–6 % [1, 8]. В некоторых регионах России изжогу по данным выборочных исследований периодически испытывают до 48,5 % мужчин и 51,4 % женщин [9, 10]. Однако следует признать, что первое в России популяционное эпидемиологическое исследование было инициировано президентом Научного общества гастроэнтерологов России директором ЦНИИ гастроэнтерологии Л. Б. Лазебником в рамках реализации программы МЭГРЕ (Многоцентровое исследование «Эпидемиология Гастроэзофагеальной Рефлюксной болезни в России»). В результате были получены поистине поразительные результаты: оказалось, что «распространенность ГЭРБ (наличие изжоги и/или кислой отрыжки 1 раз в неделю и чаще в течение последних 12 месяцев) составила 13,3 %» [11].

Исследования последних лет свидетельствуют об устойчивой тенденции к более широкому распространению ГЭРБ как в европейских странах, так и странах Азии [2, 5, 12]. Но истинный уровень заболеваемости, по всей видимости, еще выше, если учесть, что значительная часть больных длительно наблюдается другими специалистами по поводу внепищеводных проявлений ГЭРБ [13–15]. Все это позволило еще в 1997 г. на VI Объединенной европейской гастро неделе в Бирмингеме провозгласить лозунг о том, что XXI век является веком ГЭРБ [16]. В 1998 г. ГЭРБ была отнесена к пяти состояниям, которые в наибольшей мере ухудшают качество жизни пациентов [17]. В настоящее время ГЭРБ является одной из наиболее часто встречающихся заболеваний в амбулаторной гастроэнтерологической практике [18].

Основным терапевтическим направлением лечения ГЭРБ является использование антисекреторной терапии, «золотым стандартом» которой, согласно Генвальскому консенсусу, считаются ингибиторы протонной помпы (ИПП). Последние, в свою очередь, занимают стойкие лидирующие позиции в лечении кислотозависимых заболеваний органов пищеварения в целом. Между тем известно, что история лечения кислотозависимой патологии с использованием природных кислотонейтрализующих соединений начинается с глубокой древности. Однако первые антисекреторные препараты, полученные путем химического синтеза с доказанным и стандартизированным эффектом, появились только в XX веке, а самые эффективные из них — в его второй половине [20]. Так, бурное развитие фармакологии привело к появлению более мощных, по сравнению с препаратами белладонны, антисекреторных средств. Улучшенным преемником препаратов красавки некоторое время выступал селективный препарат пирензепин (гастроцепин),

блокирующий только M_1 -холинорецепторы париетальных клеток главных желудочных желез. Ключевым же моментом в развитии данного направления в фармакотерапии кислотозависимых заболеваний органов пищеварения стала идентификация H_2 -рецепторов париетальных клеток, что послужило толчком для разработки их фармакологических блокаторов. За это уникальное открытие James Black в 1988 г. был удостоен Нобелевской премии в области физиологии и медицины. Препараты данного класса обладали для своего времени достаточно высокой активностью, однако ряд побочных эффектов (диарея, головные боли и др.) существенно ограничивал их применение.

Следующей вехой в развитии антисекреторной терапии явилось открытие в 1973 г. А. Ganser и J. Forte H^+/K^+ -АТФазы в кислотопродуцирующих клетках лягушки-быка, что послужило в дальнейшем созданию в 1979 г. первого промышленного ИПП — омепразола, а в последующем и других представителей данной группы препаратов.

На сегодняшний день ИПП прочно занимают свои позиции как базисные средства лечения кислотозависимых заболеваний органов пищеварения. Современные препараты обладают высокой специфичностью и максимальным уровнем подавления базальной кислотопродукции (Табл. 1).

Таблица 1

ЭВОЛЮЦИЯ КИСЛОТОСУПРЕССИВНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИСЕКРЕТОРНЫХ ПРЕПАРАТОВ		
Группа антисекреторных препаратов	Годы появления на фармацевтическом рынке	Подавление базальной желудочной кислотопродукции, %
Неселективные холинолитики (препараты красавки)	1930-е	25–30
Селективные холинолитики (гастроцепин)	1960-е	35–45
H_2 -гистаминоблокаторы	1972	50–70
Ингибиторы протонной помпы (ИПП)	1980-е	90–99

Развитие фармакотерапии позволило достичь значительных успехов в лечении в первую очередь язвенной болезни, распространенность, частота рецидивов и осложненных форм которой благодаря совершенствованию антисекреторной и эрадикационной терапии неуклонно из года в год снижается [21, 22]. Вместе с тем в отношении ГЭРБ наблюдается тенденция противоположной направленности, проявляющаяся в перманентном росте заболеваемости на популяционном уровне, что предопределяет необходимость совершенствования подходов к его лечению.

В настоящее время принципы лечения ГЭРБ, разработанные и сформулированные в Генвальских рекомендациях 1999 г. и в рекомендациях 2005 г. Монреаля, отражают основные тактические и стратегические направления лечения. При этом тактической целью является уменьшение выраженности клинических симптомов и улучшение качества жизни пациентов [4, 23]. Стратегические цели долгосрочного лечения — предупреждение эрозивного повреждения слизистой оболочки пищевода, его прогрессирования и развития осложнений, в том числе пищевода Барретта и аденокарциномы пищевода [4, 24].

При этом первой линией лечения во всех случаях ГЭРБ постулируется назначение адекватных доз современных ИПП, которые постепенно снижают до поддерживающих с последующим их назначением в режиме «по требованию» — так называемая терапия step-down (от англ. «шаг вниз» — терапия с понижением интенсивности), которая рекомендована как наиболее эффективная и рентабельная

схема лечения для всех форм рефлюксной болезни [4]. Для достижения успешности лечения и устойчивости ремиссии заболевания этими соглашениями рекомендуется длительный (месяцами и в некоторых случаях — годами) прием антисекреторных препаратов в постоянном, интерметтирующем режиме или режиме on demand (по требованию). Многочисленные рекомендации и обзоры, вплоть до настоящего времени, свидетельствуют о несомненных с точки зрения доказательной медицины успехах антисекреторной терапии пациентов с ГЭРБ, в отношении как кратко-, так и долгосрочных перспектив [12, 25, 26]. Указанные обстоятельства способствовали поистине лавинообразному увеличению объема продаж ИПП во всем мире. Так, за последние пять лет в Великобритании ИПП стали принимать почти в два раза чаще (Рис. 1) [27].

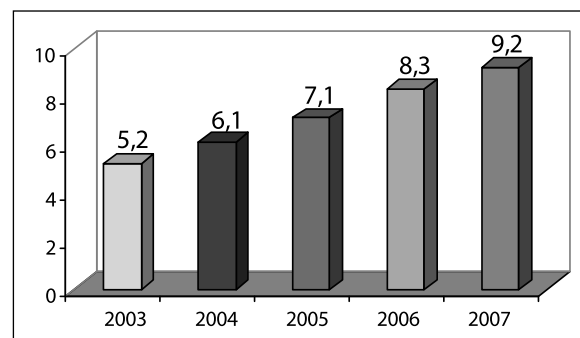


Рис. 1. Рост потребления ИПП в Великобритании (% потребления по 10-млн исследовательской базе). По оси абсцисс — года исследования; по оси ординат — % потребления ИПП

Вместе с тем, согласно данным, полученным исследователями из Нидерландов, длительность и системность применения ИПП во многом определяется социально-экономическим и образовательным уровнем пациентов [28]. Так, лица, имеющие низкий образовательный ценз и социальный статус, используют ИПП чаще и дольше, а наблюдаются у врача реже, тогда как пациенты с высоким уровнем образования и социально-экономическим положением не склонны к постоянному применению данных лекарственных средств.

Более того, несмотря на Генвальские рекомендации, в последние годы все чаще высказываются мнения против назначения антисекреторной терапии всем категориям больных ГЭРБ [29–31]. Данное обстоятельство обусловлено рядом причин. Во-первых, учитывая различные аспекты как клинического течения, так и диагностического поиска ГЭРБ, Международной рабочей группой гастроэнтерологов в 2005 г. в Монреале было пересмотрено определение заболевания, описание симптомов и классификация ГЭРБ. В качестве оптимизированного было предложено следующее определение: «ГЭРБ — это состояние, развивающееся, когда рефлюкс содержимого желудка вызывает появление беспокоящих пациента симптомов и/или развитие осложнений. При этом наиболее характерными симптомами ГЭРБ являются изжога и регургитация (срыгивание, кислая отрыжка), а наиболее распространенным осложнением — рефлюкс-эзофагит». Для оценки выраженности симптомов в отличие от Генвальского определения было принято решение ориентироваться на самочувствие пациента, а не на качество жизни. Концептуально новый подход Монреальского определения ГЭРБ акцентирует особое внимание на эпизодической изжоге, которая часто скрывается под зонтиком неэрозивной ГЭРБ. При этом различия между неэрозивной ГЭРБ и эпизодической изжогой при отсутствии эзофагита определяются термином *troublesome* («трудные, хлопотные, беспокоящие больного симптомы»).

Во-вторых, результаты лечения ИПП различных клинических форм ГЭРБ остаются неоднозначными, что в большей мере относится к эндоскопически негативной ГЭРБ [18, 30]. Так, стратегия эмпирической терапии ИПП ограничена наблюдениями, согласно которым она не столь сильна в разрешении симптомов ГЭРБ, как в разрешении эзофагита [18]. И действительно, при лечении ЭРБ использование ИПП в стандартных терапевтических или, если это необходимо, удвоенных дозах позволяет добиваться заживления эрозий и язв в пищеводе практически у всех пациентов в течение 4–8 нед. При этом поддерживающая терапия в дальнейшем с ежедневным приемом стандартной (или половинной) дозы ИПП обеспечивает ремиссию более чем у 80 % пациентов в течение года независимо от исходной тяжести эзофагита [22, 24]. Гораздо сложнее обстоит ситу-

ация с эндоскопически негативной ГЭРБ, превалирование которой в структуре ГЭРБ по сравнению с ЭРБ достигает 60–70 % [6] и которая у определенной части пациентов не отвечает должным образом на терапию стандартными или даже удвоенными дозами ИПП [30, 32]. Данное обстоятельство зачастую связано с отсутствием кислых рефлюксов, наличием нормальных показателей закисления дистального отдела пищевода у значительной части пациентов с НЭРБ [33, 34]. Важно отметить, что при исследовании кислотности в пищеводе между лицами, ответившими и не ответившими на терапию ИПП, не получено достоверных различий ($p > 0,05$) [34, 35].

В этих условиях попытки усилить терапию путем увеличения кратности приема антисекреторных препаратов, подключения H_2 -блокаторов к ИПП зачастую не демонстрируют положительного влияния на время экспозиции кислоты в пищеводе [18, 36].

Вместе с тем, отмечая недостаточную эффективность ИПП и кислотосупрессивной терапии в целом в лечении НЭРБ (на 10–30 % ниже, чем при эрозивной форме заболевания) [32, 33], требующей, как это порой предлагается, еще более длительного (годами) и интенсивного (в удвоенных-утроенных дозах) ее применения, нельзя не задаться вопросом: какова возможная цена столь активной и продолжительной кислотосупрессии?

Для ответа на данный вопрос следует обратиться к основным функциям и физиологическим свойствам соляной кислоты, включающим, как известно, инициацию переваривания белков; денатурацию потенциально иммуногенных белков; участие в абсорбции железа и кальция; участие в абсорбции витамина B_{12} ; инактивацию потенциально патогенных микроорганизмов, поступивших *per os*, и многое другое.

В первую очередь при угнетении кислотопродукции на фоне длительного применения антисекреторных средств в результате значительного снижения барьерных свойств желудочного сока создаются условия для развития условно патогенной флоры как в проксимальных (пищевод, желудок, 12-перстная кишка), так и более дистальных отделах желудочно-кишечного тракта. Этот факт нашел свое отражение во многих работах как отечественных, так и зарубежных авторов. В условиях гипо- и анацидности выявлены колонизация слизистой желудка микроорганизмами ротоглотки [37], избыточный бактериальный рост в проксимальных отделах тонкой кишки [21]. Кроме того, увеличивается риск возникновения кишечных инфекций [29, 39], в том числе вызванной *Clostridium difficile*, и так называемого псевдомембранозного колита [39,

40]. М. Choudry и соавт. [41] сообщили, что из 138 случаев острой клостридиальной инфекции, подтвержденной наличием токсина *C. difficile* в кале, зафиксированных авторами в течение 4 месяцев, 88 эпизодов (64 %) возникли на фоне лечения ИПП. Исследование случай-контроль (122 эпизода острой клостридиальной инфекции и 244 — контроль, соответствующий по возрасту, полу и получаемой терапии), представленное S. Jaytilaka и соавт. [42], подтверждает эти данные. Авторы выявили четкую взаимосвязь между развитием *C. difficile*-ассоциированной диареи и приемом ИПП — ОР 2,75 (1,68–4,25), но не H_2 -блокаторов — ОР 0,95 (0,39–2,34).

Одной из наиболее крупных работ, демонстрирующей значение данной проблемы, явилось эпидемиологическое исследование А. Akhtar и соавт. [43]. За 9-летний период они собрали информацию о 640 больных с установленным диагнозом клостридиальной диареи. 576 их этих пациентов (90 %) получали антибиотики, 35 (5 %) — химиотерапию. Сформировав соответствующую по полу и возрасту контрольную группу из 650 больных, получавших аналогичную терапию (83 % — антибиотики, 6 % — химиотерапию), исследователи выявили явное отличие в частоте использования ИПП. Их получали 45 % больных с клостридиальной диареей и лишь 29 % больных контрольной группы (ОР 2,0; 1,6–2,6). S. Dial и соавт. [44], наблюдавшие когорту из 1187 больных, получавших антибиотики, выявили 81 эпизод (6,8 %) диареи, вызванной клостридиями. Мультивариантный анализ показал, что использование ИПП удваивало риск развития этого осложнения — ОР 2,1 (1,2–5,5). Авторы, проведя в 2005 г. метаанализ всех доступных источников, суммировали риск инфекции *C. difficile* у получавших ИПП, — ОР составил 2,9 (2,4–3,4), т. е., по мнению авторов, взаимосвязь абсолютно очевидна: отмечен любопытный факт, что с началом эры повсеместного использования ИПП — за последние 10–15 лет — суммарная частота клостридиальной диареи в популяции резко возросла [45]. Так, если в 1994 г. отмечался 1 эпизод этого опасного осложнения на 100 тыс. жителей, то в 2004-м — 22 на 100 тыс. (!). Очевидно, что ответственность за это не может быть возложена на широкое применение антибиотиков, которые вошли в повсеместную клиническую практику гораздо раньше — еще в 40–50-е годы прошлого века. Тяжелые нарушения микробного равновесия в ЖКТ, возникающие на фоне приема ИПП, не исчерпываются, разумеется, только инфекцией *C. difficile*. Показана также взаимосвязь с активацией других патогенов, в частности сальмонеллой и кампилобактером. Так, J. Leonardo и соавт. [46] провели метаанализ 12 исследований (всего 2948 больных), в которых изучалась взаимосвязь между приемом ИПП и инфекции *C. difficile*, и 6 работ (всего 11280 больных), посвященных влиянию антисекреторной терапии на развитие кишечной ин-

фекции иной этиологии, в том числе сальмонеллеза и кампилобактериоза. Риск развития последних оказался достаточной высок — ОР 3,33 (1,84–6,02), даже выше, чем клостридиальной диареи — ОР 1,96 (1,28–3,0). Это также подтверждает более позднее масштабное исследование случай-контроль L. Garsia Rodriges и соавт. [47], включавшее 6414 больных с острым бактериальным гастроэнтеритом и 50 тыс. лиц в качестве соответствующего контроля. Было установлено, что ИПП ассоциировались с существенным нарастанием опасности развития сальмонеллеза и кампилобактериоза — ОР 2,9 (2,5–3,5). Еще выше был риск при использовании высоких доз ИПП — ОР 5,0 (2,7–9,3). Интересно, что прием H_2 -блокаторов не ассоциировался с нарастанием частоты гастроэнтерита.

Нельзя не отметить и факт повышенного риска развития кандидозной инфекции брюшной полости на фоне длительного применения ИПП [35]. Кроме того, в условиях медикаментозно индуцированной гипохлоргидрии меняется (расширяется) эволюционно выработанная среда естественного обитания микроорганизма *Helicobacter pylori*. Гастроэнтерологам хорошо известна проблема миграции *H. pylori* из антрального отдела в область тела желудка с быстрым развитием воспалительных изменений и атрофии на фоне длительной терапии ИПП. Даже кратковременный прием ИПП, по данным ряда исследователей, сопровождается экспансией микроорганизма за пределы антрального отдела желудка, развитием воспалительных изменений тела желудка, сохраняющихся до 2 лет после отмены антисекреторной терапии [48, 49]. Примером этого является работа E. Kuipers и соавт. [50], основанная на многолетнем (в среднем 5 лет) наблюдении за когортой из 179 больных ГЭРБ, перенесших фундопликацию или непрерывно получавших ИПП. После операции ни у кого из инфицированных *H. pylori* больных не отмечалось нарастания активности и атрофии слизистой фундального отдела. В то же время среди получавших ИПП активный гастрит тела желудка с атрофией слизистой был выявлен у 18 из 59 пациентов, имевших *H. pylori*. Через 8 лет E. Kuipers и соавт. представили данные проспективного исследования, в котором 231 больной ГЭРБ, исходно инфицированный хеликобактером, в течение 12 месяцев получал омепразол по 20 мг в сутки. При этом в начале исследования 111 больным была проведена эрадикация *H. pylori*, а 120 — нет. Соответственно в первой подгруппе отмечалось явное снижение выраженности как антрального гастрита, так и гастрита тела желудка. Напротив, во второй подгруппе активность гастрита тела желудка явно нарастала ($p < 0,01$). Следовательно, на фоне длительного (более 7 лет) приема ИПП примерно у трети пациентов (35 %) формируется атрофический гастрит, который, как известно, является первой ступенью каскада прогрессивного развития неопластических изменений Корреа. Другим веро-

ятым механизмом развития онкопатологии может быть выработка канцерогенов микроорганизмами неинактивированными желудочным соком [37, 38]. Благодаря этим данным многие западные эксперты придерживаются той точки зрения, что все больные ГЭРБ, нуждающиеся в длительном приеме ИПП, должны быть обследованы на наличие *H. pylori* и при выявлении этого микроорганизма — пройти курс эрадикационной терапии. Это положение было зафиксировано в последней редакции Маастрихтского соглашения. Однако к чему это пожелание привело на практике — учитывая огромное число людей, страдающих ГЭРБ, и возможные осложнения, связанные с применением стандартных эрадикационных режимов (прежде всего связанных с нарушением микробного равновесия), — пока неизвестно.

Еще одним нежелательным эффектом длительной кислотосупрессивной терапии является факт более частого возникновения инфекций дыхательной системы. При этом крайне неприятным сюрпризом оказалось наличие взаимосвязи между приемом ИПП и развитием «уличной» (негоспитальной) пневмонии. Так, у лиц, принимающих антисекреторные препараты, пневмония развивается в 4,47 раза (4,63 — ИПП; 4,24 — H_2 -блокаторы) чаще тех, кто их не принимает

(рис. 2) [51]. Кроме того, у пациентов, продолжающих принимать ИПП, риск развития пневмонии в 1,89 раза выше, чем у прекративших их прием [38, 51]. В то же время S. Gulmez и соавт. [52] провели исследование случай-контроль, исследовав прием антисекреторных препаратов у 7642 больных с пневмонией и у 34176 лиц без этого заболевания. Риск был значимо повышен для ИПП — ОР 1,5 (1,3–1,7), но не для H_2 -блокаторов.

Объяснений этому феномену может быть несколько. С одной стороны, нарушаются защитные свойства желудочного сока, что имеет большее значение для тяжелых больных пожилого возраста. С другой стороны, ИПП способны блокировать H^+/K^+ -АТФазу нейтрофилов, угнетая их фагоцитарную активность, способность к дегрануляции [53].

В ряде исследований показано также, что при длительном приеме ИПП возрастает риск переломов, обусловленных остеопорозом, который, вероятно, связан с нарушением всасывания кальция и торможением остеокластогенеза. Так, прием ИПП длительностью более 5 лет ведет к значимому росту риска переломов

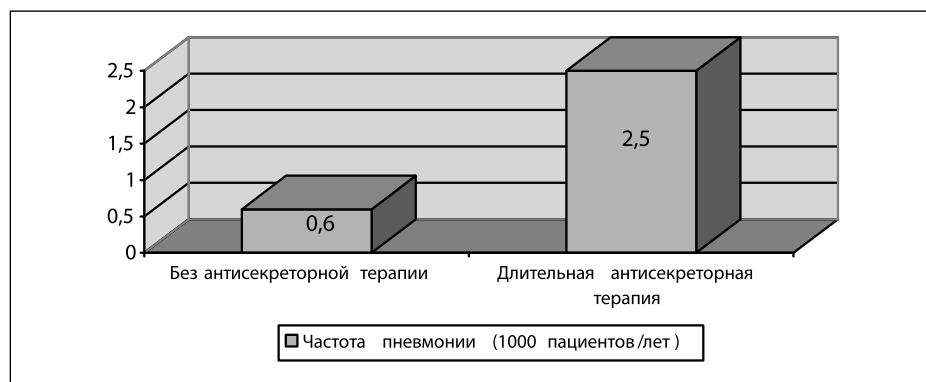


Рис. 2. Риск развития пневмонии у лиц, длительно принимающих ИПП и без антисекреторной терапии. По оси абсцисс — пациенты, длительно принимающие и не принимающие ИПП; по оси ординат — частота пневмонии (1000 пациентов/лет)

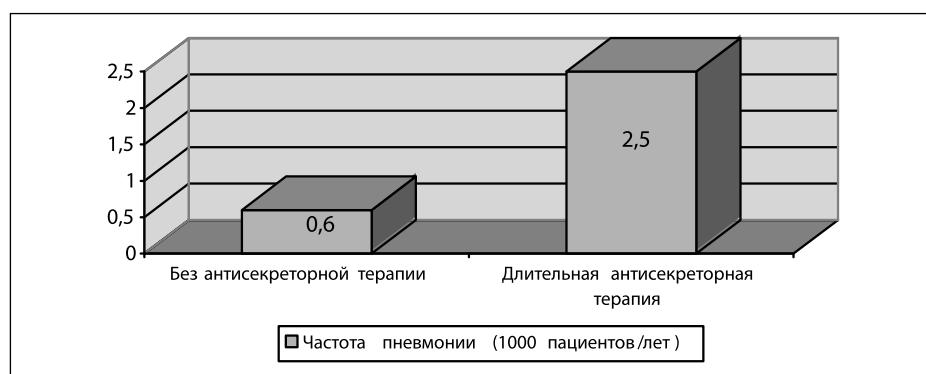


Рис. 3. Риск перелома шейки бедренной кости при приеме стандартных и высоких доз ИПП более года. По оси абсцисс — пациенты, принимающие стандартные и высокие дозы ИПП более одного года; по оси ординат — риск перелома шейки бедренной кости (ОР)

шейки бедра, а более 7 лет — сопровождается ростом общего числа переломов. Прием высоких доз ИПП больше года в 1,9 раза увеличивает риск перелома шейки бедра (Рис. 3) [31].

Побочные эффекты ИПП, помимо связанных с глубоким подавлением кислотообразующей функции желудка, могут иметь и совершенно иную природу. Несомненно, что фармакологическая мишень ИПП — H^+K^+ -АТФ-аза париетальных кле-

ток — является органоспецифическим ферментом. Однако в цитоплазме многих клеток человеческого организма локализуется близкий по биохимическому строению фермент — вакуолярная H^+ -АТФ-аза, активность которого в той или иной степени может быть подавлена при использовании ИПП. М. Suzuki и соавт. [53] суммировали возможные побочные эффекты ИПП, определяемые этим механизмом (табл. 2). Как видно, могут пострадать такие важ-

Таблица 2

ВИДЫ И РАСПРЕДЕЛЕНИЕ H^+ -АТФ-АЗЫ В ОРГАНИЗМЕ ЧЕЛОВЕКА		
Вид H^+ -АТФ-азы	Париетальная H^+/K^+ -АТФ-аза	Вакуолярная H^+ -АТФ-аза
Расположение	Желудок (париетальные клетки)	Остеокласты
		Лейкоциты
		Эпителиальные клетки почек
Физиологическая роль	Секреция HCl	Костная резорбция
		Фагоцитоз
		Ацидофикация мочи

нейшие функции, как фагоцитарная активность лейкоцитов, костная резорбция (процесс, необходимый для восстановления нормальной костной ткани) и ацидофикация мочи.

Важно подчеркнуть и ревизию представлений о превентивном влиянии ИПП в отношении развития пищевода Барретта и рака пищевода, отмеченную в обзоре Американской ассоциации гастроэнтерологов за 2008 г. [54].

Таким образом, можно утверждать, что кислотосупрессивная терапия, несмотря на несомненную ее эффективность для больных с эрозивной рефлюксной болезнью, способна оказывать значительное негативное воздействие на здоровье человека. При этом следует признать, что она воздействует далеко не на все патогенетические механизмы ГЭРБ. Отечественное определение заболевания обращает внимание на существование иных факторов в его формировании и прогрессировании. Так, в рамках «первого Московского соглашения по терапии кислотозависимых заболеваний» было предложено более полное определение ГЭРБ как «хронического, как правило, постепенно прогрессирующего заболевания, в основе которого лежат различные факторы (нарушение двигательной функции пищевода и желудка, продолжительное и периодически возникающее воздействие желудочного и дуоденального содержимого на слизистую оболочку пищевода, нервно-трофические и гуморальные нарушения), приводящие к возникновению воспалительно-дегенеративных поражений пищевода» [22].

К факторам, помимо кислотно-пептического, приносящим свой вклад в развитие ГЭРБ, следу-

ет отнести снижение резистентности слизистой оболочки пищевода и изменения тонуса нижнего пищеводного сфинктера (НПС). Резистентность слизистой оболочки пищевода, как известно, обуславливается защитной системой, состоящей из трех основных частей: *преэпителиальная защита*, включающая муцин, немугиновые протеины, бикарбонаты, простагландин E2, эпидермальный фактор роста; *эпителиальная защита* — нормальная регенерация слизистой оболочки пищевода (клеточные мембраны, межклеточные соединительные комплексы, внутриклеточные и внеклеточные буферные системы; клеточная пролиферация и дифференцировка); и *постэпителиальная защита* (нормальный кровоток и нормальный тканевой кислотно-щелочной баланс). При развитии ГЭРБ потенциально возможным является парциальное или сочетанное снижение всех компонентов резистентности. В свою очередь патофизиологические механизмы возникновения спонтанного (или преходящего) расслабления нижнего пищеводного сфинктера (НПС) в настоящее время активно изучаются [15]. Транзиторные релаксации НПС могут быть ответом на незаконченное глотание, вздутие живота, поэтому рефлюксные эпизоды часто возникают после приема пищи. Среди причин, приводящих к учащению эпизодов спонтанной релаксации (расслабления) НПС, важно отметить нарушение перистальтики пищевода; торопливую, быструю и обильную еду, во время которой проглатывается большое количество воздуха (аэрофагия); метеоризм; язвенную болезнь; дуоденостаз любой этиологии; а также избыточное употребление в пищу жирного мяса, тугоплавких жиров, мучных изделий,

острых приправ, жареных блюд, поскольку эти виды пищи способствуют длительной задержке пищевых масс в желудке и повышению внутрибрюшного давления.

Существенную роль в развитии и прогрессировании ГЭРБ играют качественный состав рефлюксата, количество в нем хлористоводородной кислоты, пепсина, желчных кислот, трипсина, лизолецитина и других ингредиентов.

В настоящее время установлено, что воспалительно-деструктивные изменения слизистой оболочки пищевода при щелочном (желчном) рефлюксе более выражены, чем при изолированной кислотной агрессии [55]. Кроме того, присутствие желчи в рефлюксате повышает риск развития цилиндроклеточной метаплазии (пищевода Барретта) и малигнизации в пищеводе [56].

Можно отметить ряд других механизмов, способствующих формированию ГЭРБ. Выявлено повышение количества тучных клеток в слизистой оболочке, в эксперименте выявлена ускоренная дегрануляция этих клеток с выделением провоспалительных медиаторов (в первую очередь гистамина) [57]. Некоторые ученые обращают внимание на то, что сенсibilизация рецепторов слизистой пищевода и формирование симптомов заболевания могут быть обусловлены не только путем воздействия на них соляной кислоты, но и посредством выделения именно провоспалительных медиаторов [33]. Роль оксидантного стресса в патогенезе ГЭРБ также не вызывает сомнений. Достаточно давно установлено, что свободные радикалы играют ключевую роль в повреждениях слизистой при воспалительной реакции [58].

Важную роль в инициации клинических проявлений заболевания играет повышенная чувствительность (гиперсенситивность) слизистой оболочки пищевода, характерная для функциональной патологии [4]. И, наверно, отнюдь не случайно в работах последних лет регулярно отмечается высокая частота ассоциации ГЭРБ с различной функциональной патологией органов желудочно-кишечного тракта, преимущественно с синдромом раздраженного кишечника [30]. При этом подчеркивается, что подобное сочетание характеризуется снижением эффективности антисекреторной терапии ГЭРБ.

В этих условиях проблема дисфункции центральной нервной системы в инициации гастроэзофагального рефлюкса в последние годы приобретает все большую актуальность. Так, R. Fass и соавт. [59] отмечают, что стресс, индуцированный психологическим воздействием, приводит к снижению порога восприятия и увеличивает интенсивность восприятия инфузии кислоты в пищевод, независимо от степени повреждения слизистой оболочки. В работе B. Avidan и соавт. [60] показано, что пациенты с психическими расстройствами достоверно чаще, чем в контроле, предъявляли жалобы на из-

жогу, кашель и дисфагию. Очень показательные данные получены отечественными исследователями о связи функциональных эзофагальных болей в области грудной клетки и моторных нарушений пищевода, включая и больных рефлюксной болезнью, с различными психическими нарушениями, в числе которых встречаются депрессивные расстройства (у 52 % из 84 больных), соматизированные нарушения — у 20 %, чувство страха — у 36 % [61]. Важно подчеркнуть, что в этих случаях отмечена недостаточная эффективность терапии прокинетиками и положительный эффект психотропных препаратов.

В работе В. Б. Гриневича, О. А. Саблина [62] также показано, что в клиническую картину ГЭРБ (особенно эндоскопически негативной ее формы) несомненный вклад вносят компоненты психосоматической детерминации. Авторы исследовали двигательную функцию пищевода методом внутриволокнистой импедансометрии, а также оценивали психологический статус и качество жизни пациентов: при наличии эндоскопических изменений в пищеводе не отмечено нарушений психологического статуса, тогда как у пациентов с эндоскопически негативной ГЭРБ выявлялись повышенные уровни личностной и реактивной тревожности, депрессии, социально-психологической дезадаптации. При оценке качества жизни были выявлены более низкие показатели при эндоскопически негативных вариантах ГЭРБ, чем при наличии эрозий (в последнем случае у пациентов чаще выявлялись изменения моторики пищевода в виде нарушения его вторичной перистальтики на фоне удлинения общего времени внутрипищеводного pH < 4 более 1 часа в сутки).

Исходя из всего вышеизложенного, можно утверждать, что ГЭРБ по взятой с определенным приближением аналогии с язвенной болезнью возникает вследствие нарушения равновесия между агрессивными факторами рефлюксата и факторами защиты, развивающегося на фоне нарушения сомоторной функции верхних отделов пищеварительного тракта.

Существующие проблемы в лечении ГЭРБ, в первую очередь ее эндоскопически негативной формы, стимулируют поиск оптимальных подходов к ведению таких больных. Так, в настоящее время появляются принципиально новые, комбинированные препараты, способные оказывать комплексное воздействие на различные пути патогенеза, прежде всего неэрозивной формы заболевания, ибо концепция об оптимальности выбора ИПП для лечения эрозивного эзофагита на нынешнем уровне знаний и накопленного клинического опыта пересмотру не подлежит. Одним из примеров такого диффе-

ренцированного подхода можно рассмотреть появившийся относительно недавно на российском фармацевтическом рынке препарат «Пепсан-Р», сочетающий в себе свойства антацида, противовоспалительного препарата и пеногасителя. Основными действующими компонентами данного лекарственного средства являются гвайазулен (вещество растительного происхождения) и диметикон.

Гвайазулен ингибирует высвобождение гистамина из тучных клеток в слизистой пищевода [63], уменьшает образование тромбоксана А₂ и активных форм кислорода в слизистой верхних отделов ЖКТ [64]. В результате достигается снижение местной воспалительной реакции, несколько угнетается выработка соляной кислоты, улучшается трофика слизистой оболочки пищевода и желудка. При этом, учитывая местное противовоспалительное действие «Пепсана-Р», важно подчеркнуть отсутствие системного эффекта данного препарата, что проявляется в его хорошей переносимости. Данное обстоятельство позволяет использовать «Пепсан-Р» у беременных и кормящих женщин с изжогой (эти возможности трудно переоценить, т. к. до половины беременных отмечают в 3-м триместре беременности изжогу, увеличивающую в последующем риск развития ГЭРБ). Кроме того, нельзя не отметить и отсутствие лекарственного взаимодействия с другими препаратами. Вторая составляющая, диметикон, присутствует в каждой капсуле (или пакетике) препарата «Пепсан-Р» в количестве 3 г. Механизм его действия основан на ослаблении поверхностного натяжения пузырьков газа в пищеварительном тракте, что приводит к их разрыву и последующему выведению из организма. Это способствует уменьшению содержания газов в кишечнике, что обеспечивает снижение внутрибрюшного давления и улучшение функции нижнего пищеводного сфинктера.

Указанные преимущества «Пепсана-Р», несомненно, могут позволить достичь положительных результатов в лечении эндоскопически негативного варианта ГЭРБ (НЭРБ), а также формах заболевания, рефрактерных к терапии антисекреторными средствами. При этом при необходимости возможно рассмотрение использования «Пепсана-Р» как в варианте монотерапии, так и в комбинации с ИПП (в отношении категории больных с эрозивным эзофагитом) для достижения аддитивного эффекта. Особенно следует выделить

перспективы использования «Пепсана-Р» пациентами пожилого возраста, у которых нередко встречается атрофия слизистой оболочки желудка и преобладает, как правило, неокислотный рефлюкс, когда коррозирующее действие на слизистую пищевода оказывают щелочные компоненты рефлюксата (лизолецитин, желчные кислоты и др.). Принципиально важно, что преимущества «Пепсана-Р» в лечении ГЭРБ, в том числе рентабельность лечения и существенное повышение качества жизни больных, были доказаны в рамках проведения многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, выполненного в Европе [65].

Указанные направления лечения ГЭРБ соотносятся и с перспективами использования в гастроэнтерологической практике антирефлюксных препаратов на основе альгиновой кислоты, которые также производятся из природных соединений (морские водоросли), но обладают иным механизмом действия (альгиновая кислота, взаимодействуя с желудочным соком, образует своего рода «плот», препятствующий рефлюксу кислого желудочного содержимого в пищевод). К настоящему времени уже накоплены факты, подтверждающие клинические возможности и высокий профиль безопасности препаратов на основе альгиновой кислоты, по результатам их применения в РФ, тогда как успешный опыт их использования в странах Европейского союза насчитывает уже несколько десятилетий.

Таким образом, учитывая возможность развития целого ряда неблагоприятных эффектов длительной кислотосупрессии и патогенетической неоправданности или недостаточности назначения ИПП в терапии значительного числа больных ГЭРБ, следует признать, что необходим взвешенный и дифференцированный подход к назначению на длительный период мощных подавителей желудочной секреции на основе суммарной оценки потенциальных выгод и рисков данной терапии и соблюдения принципа *noli nocere* — не навреди. Требуется выработка принципиально новых подходов к лечению кислотозависимой патологии с применением препаратов комплексного воздействия, не обладающих нежелательными эффектами системного уровня (например, «Пепсана-Р»), что отвечает нуждам практической медицины и должно явиться предметом последующего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

- Исаков, В. А. Эпидемиология ГЭРБ: восток и запад/В. А. Исаков//Эксперим. и клин. гастроэнтерол. Спецвыпуск. — 2004, № 5. — С. 2–6.
- Lim, L. G. Gastroesophageal reflux disease at the turn of millennium/Lim L. G., Ho K. Y.//World. J. Gastroenterol. — 2003. — Vol. 9, № 10. — P. 2135–2136
- Dent, J. From 1906 to 2006 — a century of major evolution of understanding of gastro-oesophageal reflux disease/J. Dent//Aliment. Pharmacol. & Therapeutics. — 2006. — Vol. 24, № 9. — P. 1269–1281.
- Dent, J. An evidence-based appraisal of reflux disease management: the Genval Workshop Report/J. Dent, J. Brun, A. M. Fendrick//Gut. — 1999. — Vol. 44. — S. 1–16
- Лазебник, Л. Б. Современное понимание гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: от Геныва к Монреалю/Л. Б. Лазебник, Д. С. Бордин, А. А. Машарова//Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2007, № 5. — С. 4–10.
- Маев, И. В. Неэрозивная рефлюксная болезнь с позиций современной гастроэнтерологии: клинические особенности и влияние на качество жизни пациентов/И. В. Маев, А. С. Трухманов//Рус. мед. журн. — 2004. — Т. 12, № 23. — С. 1344–1348.
- Bohmer, C. J. The prevalence of gastro-oesophageal reflux disease based on non-specific symptoms in institutionalized, intellectually disabled individuals/C. J. Bohmer, E. C. Klinkenberg-Knol, R. C. Niezen-de-Boer et al.//Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 1997. — Vol. 9, № 2. — P. 187–190.

8. Allescher, H. D. Diagnosis of gastroesophageal reflux/H. D. Allescher//Schweiz. Rundsch. Med. Prax. — 2002. — Vol. 91, № 18. — P. 779–790.
9. Курилович, С. А. Эпидемиология заболеваний органов пищеварения в Западной Сибири/С. А. Курилович, В. О. Решетников. — Новосибирск, 2000. — 165 с.
10. Цуканов, В. В. Клинико-морфологические особенности Н. pylori-ассоциированных заболеваний у сельского населения Тывы/В. В. Цуканов, О. Л. Гаркун//Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2002. — № 5 (приложение 17). — С. 41.
11. Лазебник, Л. Б. Общество против изжоги/Л. Б. Лазебник, Д. С. Бордин, А. А. Машарова//Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2007. — № 4. — С. 5–10.
12. Исаков, В. А. Новая парадигма ГЭРБ и длительная терапия ингибиторами протонного насоса/В. А. Исаков//Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2006, № 4. — С. 53–58.
13. Бабак, О. Я. Эзофагеальные и экстраэзофагеальные проявления ГЭРБ: основы диагностики и лечения/О. Я. Бабак, Ю. Н. Шапошников. — Харьков: Харьковский госмедунивер., 2005.
14. Ивашкин, В. Т. Болезни пищевода. Патологическая физиология, клиника, диагностика, лечение/В. Т. Ивашкин, А. С. Трухманов. — М.: Триада-Х, 2000. — 180 с.
15. Саблин, О. А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и ее внепищеводные проявления: клинико-диагностическое значение двигательных дисфункций верхних отделов пищеварительного тракта: дис.... докт. мед. наук/О. А. Саблин. — СПб., 2004. — 316 с.
16. Шептулин, А. А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь/А. А. Шептулин//Concilium medicum. — 2000. — Т. 2, № 7. — С. 32–37.
17. Revicki, D. A. The impact of gastroesophageal reflux disease on health-related quality of life/D. A. Revicki, M. Wood, P. N. Maton et al.//Am. J. Med. — 1998. — Vol. 104. — P. 252–258.
18. American gastroenterological association medical position statement on the management of gastroesophageal reflux disease//Gastroenterology. — 2008. — Vol. 135. — P. 1383–1391.
19. Минушкин, О. Н. Место современных антацидных препаратов в лечении «кислотозависимых» заболеваний/О. Н. Минушкин//Леч. врач. — 2001, № 5–6. — С. 8–10.
20. Добровольский, О. В. Терапия язвенной болезни и проблемы сохранения микроэкологии желудочно-кишечного тракта/О. В. Добровольский, С. Ю. Серебров//Рус. мед. журн. — 2007. — Т. 15, № 16. — С. 1–7.
21. Лазебник, Л. Б. Терапия кислотозависимых заболеваний (проект (первое московское соглашение, 5 февраля 2003 г.))/Л. Б. Лазебник, Ю. В. Васильев, П. Я. Григорьев и др.//Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2003, № 4. — С. 1–15.
22. Quigley, E. M. Factors that influence therapeutic outcomes in symptomatic gastroesophageal reflux disease/E. M. Quigley//Am. J. Gastroenterol. — 2002. — Vol. 4, № 3. — P. 218–224.
23. Bytzer, P. Goals of therapy and guidelines for treatment success in symptomatic gastroesophageal reflux disease patients/P. Bytzer//Am. J. Gastroenterol. — 2003. — Vol. 98, № 3. — S. 31–39.
24. Лапина, Т. Л. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: изменчивая и консервативная позиция/Т. Л. Лапина//Рус. мед. журн. Болезни органов пищеварения. — 2009. — Т. 9, № 1. — С. 1–4.
25. Lagergren, J. Symptomatic Gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma/J. Lagergren, R. Bergstrom, A. Lindgren et al.//New Engl. J. Med. — 1999. — Vol. 340, № 11. — P. 825–831.
26. Shonde, A. Use of aspirin and proton pump inhibitors in 10 million patient database/A. Shonde, Y. Vinogradova, M. Leighton et al.//Gut. — 2008. — Vol. 57, suppl. II. — A14.
27. Van Boxtel, O. S. The influence of socioeconomic status on proton pump inhibitor use in a large population in the Netherlands/O. S. van Boxtel, M. P. Hagenaars, A. J. Smout et al.//Gut. — 2008. — Vol. 57, suppl. 2. — P. 14–15.
28. Laine, L. Review article: potential gastrointestinal effects of long-term acid suppression with proton pump inhibitors/L. Laine, D. Ahnen, C. McClain et al.//Aliment. Pharmacol. Ther. — 2000. — Vol. 14. — P. 651–668.
29. Monnikes, H. Does the presence of IBS-like symptoms influence the response of GERD patients to PPI therapy/H. Monnikes, H. Dorfler et al.//Gut. — 2008. — Vol. 57, suppl. II. — A101.
30. Targownik, L. E. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures/L. E. Targownik, L. M. Lix, H. J. Prior et al.//Can. Med. Assoc. J. — 2008. — Vol. 179. — P. 319–326.
31. Ishino, Y. Acid-suppressive strategy against gastroesophageal reflux diseases and non-erosive reflux diseases: the alternative of proton-pump inhibitors or H2-receptor antagonists/Y. Ishino, K. Sugano//Nippon Rinsho. — 2007. — Vol. 65, № 5. — P. 891–894.
32. Пасечников, В. Д. Функциональная изжога — проявление неэрозивной рефлюксной болезни или нарушение висцерального восприятия в пищеводе?/В. Д. Пасечников//Consilium Medicus. — 2003. — Т. 5, № 6. — С. 312–318.
33. Fass, R. Distinct phenotypic presentations of Gastroesophageal reflux disease: a new view of the natural history/R. Fass//Dig. Dis. — 2004. — Vol. 22, № 22. — P. 100–107.
34. Cat, T. B./T. B. Cat//Ann. Pharmacother. — 2008. — Vol. 42, № 2. — P. 185–191.
35. Kromer, W. Differences in pH-dependent activation rates of substituted benzimidazoles and biological in vitro correlates/W. Kromer, U. Kruger, R. Huber et al.//Pharmacology. — 1998. — Vol. 56. — P. 56–70.
36. Kokkola, A. Does the eradication of Helicobacter pylori delay the diagnosis of gastric cancer?/A. Kokkola, P. Sipponen, P. Arkkila et al.//Scand. J. Gastroenterol. — 2008. — Vol. 43, № 12. — P. 1456–1460.
37. Canani, R. B. Therapy with gastric acidity inhibitors increases risk of acute gastroenteritis and community-acquired pneumonia/R. B. Canani, P. Cirillo, P. Roggero et al.//Pediatrics. — 2006. — Vol. 117. — P. 817–820.
38. Cunningham, R. Proton pump inhibitors as a risk factor for Clostridium difficile disease: further evidence from the community/R. Cunningham//Can. Med. Assoc. J. — 2006. — Vol. 175. — P. 757–758.
39. Dial, S. Proton pump inhibitor use and risk of community-acquired Clostridium difficile-associated disease defined by prescription for oral vancomycin therapy/S. Dial, J. A. C. Delaney, V. Schneider et al.//Med. Assoc. J. — 2006. — Vol. 175. — P. 745–748.
40. Choudhry, M. Overuse and inappropriate prescribing of proton pump inhibitors in patients with Clostridium difficile-associated disease/M. Choudhry, H. Soran, H. Ziglam//QJM. — 2008. — Vol. 101, № 6. — P. 445–448.
41. Jayatilaka, S. Clostridium difficile infection in an urban medical center: five-year analysis of infection rates among adult admissions and association with the use of proton pump inhibitors/S. Jayatilaka, R. Shakov, R. Eddi et al.//Ann. Clin. Lab. Sci. — 2007. — Vol. 37, № 3. — P. 241–247.
42. Akhtar, A. J. Increasing incidence of clostridium difficile-associated diarrhea in African-American and Hispanic patients: association with the use of proton pump inhibitor therapy/A. J. Akhtar, M. Shaheen//J. Nat. Med. Assoc. — 2007. — Vol. 99, № 5. — P. 500–504.
43. Dial, S. Risk of Clostridium difficile diarrhea among hospital inpatients prescribed proton pump inhibitors: cohort and case-control studies/S. Dial, K. Alrasadi, C. Manoukian et al.//CMAJ. — 2004. — Vol. 171, № 1. — P. 33–38.
44. Dial, S. Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired Clostridium difficile-associated disease/S. Dial, J. Delaney, A. Barkun et al.//JAMA. — 2005. — Vol. 294, № 23. — P. 2989–2995.
45. Leonard, J. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression/J. Leonard, J. Marshall, P. Moayyedi//Am. J. Gastroenterol. — 2007. — Vol. 102, № 9. — P. 2047–2056.
46. García Rodríguez, L. Panés J. Use of acid-suppressing drugs and the risk of bacterial gastroenteritis/L. García Rodríguez, A. Ruigómez, J. Panés//Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2007. — Vol. 5, № 12. — P. 1418–1423.
47. Graham, D. Y. Early events in proton pump inhibitor-associated exacerbation of corpus gastritis/D. Y. Graham, A. R. Opekun, Y. Yamaoka et al.//Aliment. Pharmacol. Ther. — 2003. — Vol. 17, № 2. — P. 193–200.
48. Meining, A. H2-receptor antagonists and antacids have an aggravating effect on Helicobacter pylori gastritis in duodenal ulcer patients/A. Meining, H. Bossekert, W. F. Caspary et al.//Aliment. Pharmacol. Ther. — 1997. — Vol. 11, № 4. — P. 729–734.
49. Kuipers, E. Y. Atrophic gastritis and Helicobacter pylori Infection in patients with Reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication/E. Y. Kuipers, L. Lundell, E. C. Klinkenberg-Knol et al.//New England J. Med. — 1996, № 16. — Vol. 334. — P. 1018–1022.
50. Laheij, R. Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid — suppressive drugs/R. Laheij, M. Sturkenboom, R.-J. Hassing et al.//J. Am. Med. Assoc. — 2004. — Vol. 292. — P. 1955–1960.
51. Gulmez, S. Use of proton pump inhibitors and the risk of community-acquired pneumonia: a population-based case-control study/S. Gulmez, A. Holm, H. Frederiksen et al.//Arch. Intern. Med. — 2007. — Vol. 167, № 9. — P. 950–955.
52. Suzuki, M. Proton pump inhibitors and gastritis/M. Suzuki, H. Suzuki, T. Hibi//J. Clin. Biochem. Nutr. — 2008. — Vol. 42, № 2. — P. 71–75.
53. American gastroenterological association technical review on the management of gastroesophageal reflux disease//Gastroenterology. — 2008. — Vol. 135. — P. 1392–1413.



54. Пасечников, В.Д. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь с атипичными клиническими проявлениями/В.Д. Пасечников, О.И. Ивахненко, Е.Н. Слинько и др.//Гедеон Рихтер в СНГ. — 2000, № 3. — С. 36–40.
55. Dixon, M. F. Bile reflux gastritis and Barrett's esophagus: Further evidence of a role for duodenogastroesophageal reflux?/M. F. Dixon, A. T. R. Axon//Gut. — 2001. — Vol. 49. — P. 359–363.
56. Barclay, R. L. Morphological evidence of mast cell degranulation in an animal model of acid-induced esophageal mucosal injury/R. L. Barclay, P. K. Dinda, G. P. Morris et al.//Dig. Dis. Sci. — 1995. — Vol. 40, № 8. — P. 1651–1658.
57. Oh, T. Y. Oxidative damages are critical in pathogenesis of reflux esophagitis: implication of antioxidants in its treatment/T. Y. Oh, J. S. Lee, B. O. Ahn et al.//Free Radic. Biol. Med. — 2001. — Vol. 30, № 8. — P. 905–915.
58. Fass, R./R. Fass, I. B. Malagon, B. Naliboff et al.//Gastroenterology. — 2000. — Vol. 118, № 4. — A637.
59. Avidan, B. Reflux symptoms are associated with psychiatric disease/B. Avidan, A. Sonnenberg, H. Giblovich et al.//Aliment. Pharmacol. Ther. — 2001. — Vol. 15. — P. 1907–1912.
60. Фролькис, А.В. Современная фармакотерапия в гастроэнтерологии/А.В. Фролькис. — СПб.: СпецЛит, 2000. — 190 с.
61. Гриневич, В. Б. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и ее внепищеводные проявления современные представления о диагностике и лечении/В. Б. Гриневич, О. А. Саблин. — СПб.: Береста, 2004. — 172 с.
62. Akagi, M. Inhibitory effect of egua-len sodium: a new stable derivative of azulene on histamine release from mast cell-like cells In the stomach/M. Akagi, N. Matsui, S. Mochizuki et al.//Pharmacology. — 2001. — Vol. 63, № 4. — P. 203–209.
63. Kourounakis, A. R. Antioxidant activity of gualazulene and protection against paracetamol hepatotoxicity in rats/A. R. Kourounakis, E. A. Rekka, P. N. Kouroutmakis//J. Pharm. Pharmacol. — 1997. — Vol. 49, № 9. — P. 938–942.
64. Leplège, A. Quality of life scale and impact of a topical treatment on symptoms of gastro-esophageal reflux without severe esophagitis/A. Leplège, N. Mackenzie-Schliacowsky, E. Eacute Cosse et al.//Gastroenterol. Clin. Biol. — 2005. — Vol. 29, № 6–7. — P. 676–681.