

А. Б. Кривошеев, А. Д. Куимов, П. П. Хавин, Т. В. Борисова

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ

ГОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет,
МУЗ Государственная клиническая больница № 1, Новосибирск

Обследовано 38 больных бронхиальной астмой (БА). У 24 больных БА зарегистрирована гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ). Наиболее грубые нарушения функции внешнего дыхания (ФВД) выявлены у больных БА, ассоциированной с ГЭРБ. В зависимости от проводимой терапии все больные были разделены на 3 группы. В 1-ю группу включено 14 больных БА, которым проводилась медикаментозная базисная терапия, 2-ю группу составили 10 пациентов БА, ассоциированной с ГЭРБ, которым проводилась аналогичная терапия. В 3-й группе 14 больных БА и ГЭРБ базисная терапия дополнена приемом ингибитора протонной помпы. В ходе лечения у всех больных отмечена положительная динамика со стороны основных клинических симптомов БА и показателей ФВД. Уменьшение бронхиальной обструкции более значимым оказалось у больных 1-й и 3-й групп.

Ключевые слова: бронхиальная астма, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, лечение, ингибитор протонной помпы.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) является самостоятельной нозологической формой, которая характеризуется развитием характерных симптомов и/или воспалительного поражения дистальной части пищевода вследствие повторяющегося ретроградного заброса в пищевод желудочного и дуоденального содержимого, а также частыми рецидивами после прекращения лечения [1, 2]. Внимание, уделяемое данной патологии пищевода, в последнее время значительно возросло, причем среди не только гастроэнтерологов, но и врачей других специальностей. Произошло это по нескольким причинам. Во-первых, заболеваемость ГЭРБ неуклонно возрастает во всех странах, причем одинаково часто болеют как мужчины, так и женщины. Симптомы ГЭРБ выявляются почти у половины взрослого населения, а у 10 % из них обнаруживаются эндоскопические признаки [3-6]. Во-вторых, для корректной постановки диагноза ГЭРБ необходимо проводить дифференциальную диагностику с заболеваниями пищевода (ахалазия кардии, эзофагоспазм, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, рак пищевода и др.) [7]. В-третьих, большое внимание стало уделяться «внепищеводным» проявлениям ГЭРБ, в частности заболеваниям сердца [8] и патологии органов дыхания [9].

У таких больных могут наблюдаться ретростернальные боли, идентичные ангинозным, а также возникать интенсивные кардиалгии, при которых развитие инфаркта миокарда не подтверждается [10], часто регистрируются повторные пневмонии, не связанные с переохлаждением, и раннее развитие хронического обструктивного бронхита [11-13]. Проведенные исследования показали, что патологический гастроэзофагеальный рефлюкс выявляется у 80-90 % взрослых, страдающих бронхиальной астмой (БА) [14-17]. У 6-10 % больных с патологией органов дыхания ГЭРБ является причиной необъяснимого, малопродуктивного кашля, который может сохраняться длительное время (до 13-58 мес) [18, 19]. Приоритет установления взаимосвязи ГЭРБ с бронхопульмональными симптомами принадлежит С. Pellegrini и соавт. [20]. Было доказано, что гастроэзофагеальный рефлюкс оказывает отрицательное влияние на течение БА в результате раздражения рецепторного аппарата пищевода кислым содержимым желудка и возникающим при этом эзофаготрахеобронхиальным рефлюксом. Прогрессированию дыхательных расстройств могут способствовать микроаспирация кислого содержимого и нарушенный клиренс желудочного сока из пищевода, что вызывает повреждение слизистой оболочки

пищевода, усиливает эзофаготрахеобронхиальные рефлекторные влияния и может приводить к возникновению бронхоспазма [12]. Повторные и многократные аспирации желудочного содержимого являются триггерным фактором для рецидива синдрома обструкции бронхов. Клинически это может проявляться развитием приступов БА, причем нередко в ночное время. Считается, что гастроэзофагеальный рефлюкс может вызывать обострение БА [15, 21-23]. Отмечено, что у пациентов с ГЭРБ наблюдается более тяжелое течение БА, и это заставляет уже на ранних этапах болезни назначать необоснованно большие дозы системных глюкокортикоидов [24]. Серьезной проблемой является медикаментозная коррекция БА, ассоциированной с ГЭРБ [21]. Для лечения больных ГЭРБ предлагаются различные меры, включающие изменение образа жизни и пищевого рациона, отказ от курения, снижение избыточной массы тела [25]. Одновременно назначается фармакотерапия, направленная на купирование основного патогенетического механизма — патологического эзофагеального рефлюкса. В большинстве случаев это достигается назначением ингибитора протонной помпы (ИПП), воздействующего на сам механизм желудочной секреции [26, 27].

Целью настоящей работы является изучение особенностей клинических проявлений БА, ассоциированной с ГЭРБ, а также оценка результатов комплексной терапии с включением ИПП.

Материалы и методы

Обследовано 38 больных с БА (11 мужчин и 27 женщин) в возрасте от 23 до 67 лет (средний возраст $52,6 \pm 1,9$ года). Исследование проведено в соответствии с «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными приказом Минздрава № 266. Всем больным проводилось клиничко-лабораторное и инструментальное обследование. Функцию внешнего дыхания (ФВД) определяли с помощью спирографа Aeer View 33 DL (США). Оценивали показатели, характеризующие проходимость дыхательных путей и наличие обструктивных изменений: жизненную емкость легких (ЖЕЛ), форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха в секунду (ОФВ₁), мгновенную объемную скорость (МОС_{30,75}). В ходе спирометрии проводили фармакологическую пробу с ингаляцией бронхолитика короткого действия (сальбутамол или

беротек в дозе 100-200 мкг). У части больных по показаниям проводили диагностическую бронхоскопию фибробронхоскопом FB18P фирмы «Pentax» (Япония). Гастроскопию осуществляли при помощи фиброгастродуоденоскопа GIF-Q20 фирмы «Olimpus» (Япония). Ультрасонография органов брюшной полости проводилась на аппарате «Esaote S.p.A.» (Италия). Для уточнения состояния функции сердечно-сосудистой системы всем больным записывали ЭКГ на 12-канальном электрокардиографе «Валента» (Россия), а также измеряли артериальное давление на правой руке в положении больного сидя серийным сфигмоманометром фирмы «A & Medical» (Япония). У части больных проводили пробу с физической нагрузкой на велоэргометре «Schiller AT-104» (Швейцария). Состояние углеводного обмена у всех пациентов оценивали в динамике исследования по уровню глюкозы капиллярной крови натошак с помощью моноглюкозоанализатора «Biosen 5030» (Германия). Дополнительно у части больных проводили по показаниям пероральный тест толерантности к глюкозе по общепринятой методике. Полученные данные оценивали с учетом диагностических критериев сахарного диабета (СД) и других нарушений углеводного обмена, рекомендованных комитетом экспертов ВОЗ в 1999 г. [28].

В зависимости от проводимой терапии все пациенты были разделены на 3 группы. В 1-ю группу включено 14 больных, которым проводилась базисная терапия БА (ингаляционные и/или системные глюкокортикоиды, β_2 -агонисты, М-холинолитики, метилксантины, антибиотики, муколитики), 2-ю группу составили 10 больных БА, ассоциированной с ГЭРБ, которым проводилась аналогичная терапия. Больным 3-й группы с БА и ГЭРБ (14 человек) базисная терапия дополнена приемом в течение 10 дней ИПП группы омепразола в суточной дозе 40 мг. В динамике лечения у всех больных через 10 дней проводилось контрольное исследование показателей ФВД. Результаты исследований оценивали дифференцированно по группам обследованных и сравнивали с данными обследования 40 практически здоровых лиц. Полученные результаты обрабатывали с помощью комплекса программ по расчету статистических показателей.

Результаты и обсуждение

Все больные поступали в клинику в фазе обострения БА. Сроки болезни колебались от 1

года до 28 лет, средняя продолжительность заболевания составила $11,0 \pm 1,4$ года. Эндогенная БА диагностирована у 22 пациентов, смешанная форма (эндогенная и экзогенная) — у 16. У 7 человек была пылевая атопия, у 2 — пищевая и у 7 — лекарственная. Согласно критериям GINA [16, 29] тяжелое течение БА наблюдалось у 30 пациентов, средней степени тяжести — у 8. У 22 больных зарегистрирована абсолютная гормонозависимость, а у 16 — относительная.

В клинической картине у больных 1-й группы отмечались частые приступы удушья (от 4 до 10 в течение суток, в среднем $7,6 \pm 0,6$ приступов) и реже в ночные и/или ранние утренние часы (от 1 до 3 приступов, в среднем $1,9 \pm 0,2$ приступов). Сопутствующая патология выявлена у 12 (85,7 %) пациентов. Чаше регистрировались болезни сердечно-сосудистой системы. Ишемическая болезнь сердца (стенокардия напряжения ФК_{II} и аритмическая форма болезни) зарегистрирована у 6 больных, артериальная гипертония II и III степени — у 5 человек. По поводу СД типа 2 у эндокринолога наблюдался 1 пациент. Избыточная масса тела выявлена у 11 (78,6 %) человек. Индекс Кетле у 10 больных колебался от 26,4 до 29,9 кг/м² и только у 1 пациента достигал 31,2 кг/м². Среднее значение показателя составило $28,2 \pm 0,4$ кг/м².

При оценке показателей ФВД (см. таблицу) выявлено снижение ЖЕЛ до 31,3-74,8 %, ФЖЕЛ — до 31,0-76,4 % и ОФВ₁ — до 28,9-74,8 %. Такие изменения свидетельствовали о

наличии признаков бронхиальной обструкции, которые сопровождались рестриктивными изменениями легочных объемов. Бронхиальная обструкция средней степени (ОФВ₁ 51-62 %) зарегистрирована у 5 (35,7 %) больных, тяжелой степени (ОФВ₁ 28,9-48,3 %) — у 9 (64,3 %). Проведение фармакологической пробы с бронхолитиком короткого действия указывало на обратимость выявленных нарушений (прирост ОФВ₁ от 13,0 до 39,8 %, в среднем $21,6 \pm 3,1$ %). Показатели ФВД (ЖЕЛ, ФЖЕЛ и ОФВ₁) у 11 больных достоверно улучшались, но оставались существенно ниже нормы. Отрицательная фармакологическая проба зарегистрирована у 3 (21,4 %) больных. Прирост ОФВ₁ у них составил 4,0-6,8% (в среднем $5,3 \pm 0,6$ % при норме 12 % и более). В результате проводимой базисной терапии через 10 дней наблюдалась отчетливая положительная динамика со стороны основных клинических симптомов, выражающаяся в уменьшении частоты приступов удушья в течение суток (до 1-2 приступов) и полного их купирования в ночное время суток и ранние утренние часы. На фоне проведенной терапии отмечено увеличение ОФВ₁ на $17,9 \pm 3,8$ %. Существенно ($p < 0,001-0,010$) улучшились и другие исследуемые показатели ФВД (см. таблицу). Проведение фармакологической пробы с бронхолитиком короткого действия указывало на большую обратимость выявленных нарушений. При этом у 8 (57,1 %) больных показатели ФВД достигали нормативных значений. Увеличение

Таблица

Динамика показателей функции внешнего дыхания у больных бронхиальной астмой на фоне лечения (в % к должным величинам)

Группа обследованных	До лечения			После лечения		
	ЖЕЛ	ФЖЕЛ	ОФВ ₁	ЖЕЛ	ФЖЕЛ	ОФВ ₁
Контрольная группа (n=40)	83,7±2,4	82,2±2,6	82,8±2,5	—	—	—
1-я группа (n=14)	53,6±3,1* 68,7±3,0**^	49,9±4,1* 62,1±3,4**^	40,6±3,5* 62,3±3,6**^	71,1±2,9** 81,3±2,4***^	67,2±3,5** 78,6±2,2***^	58,5±4,1** 79,5±4,0***^
2-я группа (n=10)	57,4±4,1* 68,9±4,1**^	38,8±3,2* 55,9±5,2**^	35,2±3,5* 53,6±3,6**^	66,3±5,6* 71,2±5,4*	53,2±5,0** 59,8±3,1*	47,2±5,2* 54,9±5,8*
3-я группа: Стандартная фармакологическая проба (n=9)	50,3±5,5* 62,8±5,8*	41,6±5,7* 52,3±4,3*	37,2±5,2* 48,2±5,7*	64,6±3,8** 79,9±3,2^	57,1±4,2** 70,6±3,4**^	57,3±3,5** 69,7±3,7**^
«Парадоксальная» фармакологическая проба (n=5)	73,8±4,7 73,8±4,9	58,6±6,8* 57,2±4,7*	51,8±5,6* 46,8±5,1*	80,6±1,5 84,6±3,6	65,0±4,6* 70,2±5,6	57,8±2,7* 67,8±5,7*

Примечание. Различия статистически достоверны: * — с контролем ($p < 0,001-0,050$); ** — с контролем и исходным уровнем после лечения ($p < 0,001-0,050$); ^ — при фармакологической пробе с бронхолитиком короткого действия ($p < 0,001-0,050$). Первое значение исходное, второе — после фармакологической пробы с бронхолитиком короткого действия.

ОФВ₁ на 13-46 % (в среднем $22,1 \pm 4,1$ %) убедительно свидетельствовало об этом. Отрицательная фармакологическая проба с бронхолитиком короткого действия сохранялась у 2 больных, но прирост ОФВ₁ повышался до 8 и 9 %.

У 24 больных БА, ассоциированной с ГЭРБ (2-я и 3-я группы), в клинической картине частота приступов удушья в течение суток оказалась такой же, как у больных 1-й группы ($7,5 \pm 0,5$ приступов, $p > 0,5$). Однако в ночное время и ранние утренние часы приступы удушья возникали значительно чаще ($3,1 \pm 0,2$ приступа, $p < 0,001$).

Сопутствующая патология внутренних органов обнаружена у всех пациентов. Желчнокаменная болезнь наблюдалась у 5 больных. Артериальная гипертония II и III степени зарегистрирована у 19 больных, ишемическая болезнь сердца (стенокардия напряжения ФК_{II}, аритмическая форма болезни, сердечная недостаточность) – у 9. Различные варианты нарушений углеводного обмена обнаружены у 16 человек. Согласно классификации нарушений гликемии (ВОЗ, 1999) у 2 пациентов они соответствовали нарушенной гликемии натощак (прандиальная гликемия), у 3 – нарушенной толерантности к глюкозе, у 11 – СД типа 2. Прандиальная гликемия характеризовалась повышением уровня глюкозы капиллярной крови от 5,6 до 5,7 ммоль/л и подтверждалась повторными исследованиями. При нарушенной толерантности к глюкозе у больных регистрировались повышенное содержание сахара в капиллярной крови натощак ($6,0-6,3$ ммоль/л) и замедленное возвращение к исходному уровню (через 2 ч после стандартной нагрузки содержание глюкозы капиллярной крови оставалось на уровне $7,9-8,2$ ммоль/л). СД типа 2 характеризовался повышением уровня глюкозы капиллярной крови натощак до $7,3-11,1$ ммоль/л. Избыточная масса тела зарегистрирована у 19 больных. При этом у 5 человек она достигала $31,2-44,2$ кг/м². Среднее значение индекса Кетле по группе обследованных составило ($31,9 \pm 1,5$) кг/м² ($p < 0,05$, по сравнению с 1-й группой).

У всех больных ГЭРБ была диагностирована впервые, при этом точно установить ее продолжительность у наблюдаемых больных не представлялось возможным. У части пациентов (17 человек) удалось установить, что первые симптомы заболевания стали беспокоить

их от 1,5-2 мес до 3 лет назад. Клинические проявления ГЭРБ характеризовались полиморфизмом симптомов. У большинства больных отмечены горечь во рту (21 человек, 87,5 %) и изжога (20 человек, 83,3 %), реже наблюдались чувство кома в горле и затруднение при глотании (8 человек, 33,3 %), ретростернальные боли (4 человека, 16,7 %). При гастроскопии катаральный эзофагит выявлен у 11 человек, эрозивный эзофагит – у 7. Недостаточность кардии наблюдалась у 5 пациентов, при этом у 2 человек сочеталась с катаральным и у 3 – с эрозивным эзофагитом. У 1 больного отмечен эндоскопически негативный вариант ГЭРБ.

Нарушения ФВД выявлены у всех больных БА, ассоциированной с ГЭРБ. Несколько чаще (17 больных, 70,8 %) регистрировалась бронхиальная обструкция тяжелой степени (ОФВ₁ 21-47 %). У 19 пациентов исходные значения показателей ФВД соответствовали таковым у больных 1-й группы (ЖЕЛ – $53,8 \pm 4,8$ %, $p > 0,5$; ФЖЕЛ – $40,2 \pm 4,4$ %, $p > 0,5$; ОФВ₁ – $36,2 \pm 4,3$ %, $p > 0,5$) и были существенно ($p < 0,001$) ниже нормы. В ходе фармакологической пробы с бронхолитиком короткого действия обратимость обструктивных нарушений оказалась менее существенной, чем у больных 1-й группы (увеличение ОФВ₁ от 12 до 27 %, в среднем $14,7 \pm 3,7$ %). Значительно чаще регистрировалась отрицательная проба – у 9 (47,4 %) больных, и прирост ОФВ₁ у них не превышал 1-6 % (в среднем $4,1 \pm 0,8$ %) и оказался значительно ниже, чем у больных 1-й группы.

У 5 больных при фармакологической пробе наблюдалась нестандартная («парадоксальная») реакция в виде снижения уровня ОФВ₁ на 2,0-14,1 % по сравнению с исходным уровнем (в среднем $5,0 \pm 2,1$ %) (см. таблицу). При анализе этой группы отмечалось, что у 4 из 5 больных масса тела была нормальной (индекс Кетле $23,7-24,4$ кг/м²), а первые клинические симптомы ГЭРБ (изжога, горечь во рту) стали беспокоить только последние 1,5-2 мес. Зарегистрированы более высокие исходные значения показателей ФВД (см. таблицу). У 3 из 5 больных регистрировалась бронхиальная обструкция средней степени тяжести (ОФВ₁ 54,0-65,1 %).

У больных 2-й группы в ходе терапии позитивная динамика в улучшении показателей ФВД оказалась менее заметной ($p > 0,5$). Увеличение ОФВ₁ составило всего $12,0 \pm 4,3$ %. По резуль-

татам проведения фармакологической пробы с бронхолитиком короткого действия констатировалась слабая обратимость имеющихся нарушений. Значений, даже близких к нормативным, достигнуть не удавалось (см. таблицу).

У 9 больных 3-й группы со стандартным вариантом фармакологической пробы результаты терапии оказались значительно лучше, чем у больных 2-й группы (см. таблицу). Наблюдалось достоверное ($p < 0,02-0,05$) улучшение всех показателей ФВД. Прирост $ОФВ_1$ после лечения достигал $20,1 \pm 4,4$ %. В ходе пробы наблюдалась более значимая ($p < 0,01-0,02$) обратимость обструктивных нарушений.

У 5 больных с «парадоксальным» вариантом фармакологической пробы включение в терапию ИПП позволило не только существенно улучшить показатели ФВД, но и нормализовать тип реакции в ходе пробы. При этом удавалось частично достигнуть нижней границы нормативных значений.

Таким образом, наши клинические исследования и наблюдения позволяют отметить, что ГЭРБ является частой сопутствующей патологией у больных БА и регистрируется по нашим данным, в 63,2 % случаев. Как правило, ГЭРБ у больных БА диагностируется при целенаправленном обследовании. При этом в 95,8 % случаев обнаруживаются эндоскопически позитивные формы болезни (катаральный или эрозивный эзофагит, недостаточность кардии). Напротив, в общей популяции населения в 30-50 % случаев эндоскопические признаки ГЭРБ не выявляются [30, 31]. Следует отметить, что у больных БА, ассоциированной с ГЭРБ, очень часто регистрируется сердечно-сосудистая (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия) и эндокринная (ожирение и расстройства углеводного обмена) патология, а в клинической картине наблюдается возникновение и доминирование у части пациентов ночных и ранних утренних приступов удушья. Точно установить, что именно гастроэзофагеальный рефлюкс является причинным фактором обострения БА, не удалось. Однако анализ нарушений ФВД на фоне ГЭРБ позволяет выделить некоторые особенности:

1. Исходные нарушения показателей ФВД при обострении БА, в том числе ассоциированной с ГЭРБ, не имеют принципиальных различий.

2. Проведение фармакологической пробы с бронхолитиком короткого действия позволяет выделить нестандартные варианты реакции. В частности, в 2 раза чаще регистрируется отрицательная проба, а также может наблюдаться «парадоксальный» тип реакции. В этом аспекте весьма интересно мнение ряда авторов [14, 24], которые считают, что рефлюксные явления могут потенцироваться у части больных за счет релаксации нижнего сфинктера пищевода в результате использования при БА некоторых лекарственных средств, применяемых для купирования приступов бронхоспазма (в частности, эуфиллина). Кроме того, следует учитывать и рефлекторную релаксацию этого сфинктера вслед за стимуляцией бронхиальных рецепторов [12]. Мы склонны рассматривать возникновение таких нарушений как косвенные признаки ГЭРБ. Регистрация «парадоксальной» реакции при спирометрии, возможно, связана с манифестацией ГЭРБ, учитывая сроки их возникновения, и является отражением патогенного действия нового постоянного триггерного фактора. Ятрогенное влияние на индуцирование гастроэзофагеального рефлюкса, вероятно, не так значимо, поскольку на фоне базисной терапии эти расстройства ФВД в большинстве случаев успешно разрешались, что согласуется с данными других авторов [32]. При включении в комплекс терапевтических средств ИПП удавалось устранить и «парадоксальный» вариант нарушений, что подтверждало их большую зависимость от гастроэзофагеального рефлюкса. Следовательно, констатируемый при БА, ассоциированной с ГЭРБ, высокий процент нестандартных вариантов нарушений ФВД расширяет спектр расстройств, возникающих при данной патологии. Необходимы дальнейшие исследования с целью определения роли этих нарушений и их прогностического значения при БА.

3. Полученные данные свидетельствуют о том, что повышение эффективности лечения БА, ассоциированной с ГЭРБ, достигается включением в базисную терапию ИПП. Это не только позволяет в короткие сроки купировать клинические проявления ГЭРБ, но и оказывает позитивный эффект на клиническое течение БА, способствует более значимому восстановлению показателей ФВД и улучшает качество жизни пациентов.

4. Снижение активности ГЭРБ можно рассматривать как устранение важного триггерного фактора при обострении БА.

THE CLINICAL PECULIARITIES OF BRONCHIAL ASTHMA, ASSOCIATED WITH GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

A. B. Krivosheev, A. D. Kuimov, P. P. Khavin, T. V. Borisova

There have been examined 38 patients with bronchial asthma (BA). In 24 patients with BA were registered gastroesophageal reflux disease (GERD). The most rough disturbances the function of external breathing (FEB) were found in patients with BA associated with GERD. Depending on therapy conducted all the patients were divided into 3 groups. The 1st group comprised 14 patients with BA, who underwent basic therapy, the 2nd group comprised 10 patients BA, associated with GERD, who underwent analogous therapy. The 3rd 14 patients BA and GERD underwent basic therapy and proton pump inhibitors. In the course of treatment positive dynamics from the side of the main clinical symptoms of BA and readings of FEB was noted in all the patients. The decrease of bronchial obstruction proved to be more meaningful in the patients from the 2nd and the 3th groups.

Литература

1. Ивашкин В. Т., Трухманов А. С. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь // Избранные лекции по гастроэнтерологии / Под ред. В. Т. Ивашкина, А. А. Шептулина. – М., 2001. – С. 6-32.
2. Vigneri S. A., Termini R., Leandro G., et al. Comparison of five maintenance therapies for reflux esophagitis // N. Engl. J. Med. – 1995. – Vol. 333. – P. 1106-1110.
3. Васильев Ю. В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: патогенез, диагностика, медикаментозное лечение // Consilium Medicum. Приложение. Диспепсия. – 2002. – № 1. – С. 3-11.
4. Калинин А. В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1996. – № 2. – С. 6-11.
5. Howard P. J., Heading R. C. Epidemiology of gastroesophageal reflux disease // World J. Surg. – 1992. – Vol. 16. – P. 288-293.
6. Spechler S. J. Epidemiology and natural history of gastroesophageal reflux disease // Digestion. – 1992. – Vol. 51. – Suppl. 1. – P. 24-29.
7. Шептулин А. А., Трухманов А. С. Новое в диагностике и лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и ахалазии кардии (К 65-летию со дня рожд. чл.-кор. РАМН А. Л. Гребнева) // Клин. медицина. – 1998. – № 5. – С. 15-19.

8. Аббакумов С. А., Аллилуев И. Г. Эквиваленты стенокардии // Кардиология. – 1996. – № 4. – С. 103-104.
9. Лаймен Г., Билхарц И. Осложнения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1998. – № 2. – С. 69-76.
10. Fruergaard P., Laumbjerg J., Hesse B., et al. The diagnoses of patients admitted with acute chest pain but without myocardial infarction // Eur. Heart J. – 1996. – Vol. 17. – P. 1028-1034.
11. Корняк Б. С., Кубышкин В. А., Чернова Т. Г., Азимов Р. Х. Бронхопульмональные и ларингеальные симптомы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: диагностика и лечение // Экспер. клин. гастроэнтерология. – 2003. – № 1. – С. 33-38.
12. Ing A. J., Ngu M. C., Breslin A. B. X. The pathogenesis of chronic persistent cough associated with gastroesophageal reflux // Amer. J. Resp. Crit. Care Med. – 1994. – Vol. 149. – P. 160-167.
13. Johnsson F., Joelsson B., Gudmundsson K., Greiff L. Symptoms and endoscopic findings in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease // Scand. J. Gastroenterol. – 1987. – Vol. 22. – P. 714-718.
14. Байтуганова И. М., Чучалин А. Г. Рефлюкс-индуцированная бронхиальная астма // Рос. мед. журн. – 1998. – № 6(17). – С. 1102-1108.
15. Кривошеев А. Б., Куимов А. Д., Шершнев В. Н. и др. Влияние гастроэзофагеальной рефлюкса на течение бронхиальной астмы: особенности диагностики и лечения // Сиб. журн. гепатол., гастроэнтерол. – 1998. – № 6/7. – С. 352.
16. Козлова И. В., Шварц М. Г., Славкина Е. А. Частота встречаемости гастроэзофагеального рефлюкса и особенности течения гастродуоденальной патологии при бронхиальной астме // Сиб. журн. гепатол., гастроэнтерол. – 2002. – № 15. – С. 171-172.
17. Чернявская Г. М., Плеханова Е. В., Поздняков Р. А. Особенности течения заболеваний гастродуоденальной системы у больных бронхиальной астмой // Сиб. журн. гепатол., гастроэнтерол. – 1998. – № 6/7. – С. 380.
18. Harding S. M., Howard P. J., Heading R. C. The role of gastroesophageal reflux in chronic cough and asthma // Chest. – 1997. – Vol. 111. – P. 1389-1402.
19. Stephen K. Gastroesophageal reflux and respiratory symptoms // Chest. – 1999. – Vol. 116 (3). – P. 1023.
20. Pellegrini C., DeMeester T., Johnson L. Gastroesophageal reflux and pulmonary aspiration: incidence, functional abnormality, and results of surgical therapy // Surgery. – 1979. – Vol. 86. – P. 110-119.
21. Кривошеев А. Б., Шершнев В. Н., Хавин П. П., Хван Л. А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в сочетании с бронхиальной астмой. Диагностика и тактика эрадикационной терапии // Проблемы антимикробной профилактики и терапии в многопрофильной больнице: Сб. науч.-практ. работ по материалам МКБ № 1. – Новосибирск, 2001. – Т. 5. – С. 159-161.
22. Гембицкий Е. В., Каримов С. М., Ломоносов А. В. и др. Заболевания пищеварительной системы у больных бронхиальной астмой // Клин. мед. – 2000. – № 3. – С. 54-57.
23. Farrell M. K. Gastroesophageal reflux and esophageal dysfunction / E. B. Weiss, M. Stein (eds.) // Bronchial Asthma. Mechanisms and Therapeutics, 3rd ed. Boston; Little; Brown, 1993. – P. 75.
24. Машенцева Е. В., Ягода А. В., Маскина А. В., Позднякова О. Ю. Лечение рефлюксиндуцированной

бронхиальной астмы // Пульмонология. – 2003. – № 6. – С. 25-28.

25. Васильев Ю. В. Терапия гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Consilium Medicum. Приложение. Гастроэнтерология. – 2002. – № 1. – С. 5-10.

26. Рудакова А. В. Фармакоэкономические аспекты применения рабепразола и эзомепразола у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // Consilium Medicum. Приложение. Гастроэнтерология. – 2006. – № 1. – С. 13-17.

27. Dent J., Brun J., Fendrik A., et al. On behalf of the Genval Workshop Group. An evidencebased appraisal of reflux disease mangement – the Genval Workshop Report // Gut. – 1999. – Vol. 44, – Suppl. 2. – P. 1-16.

28. Балаболкин М. И., Клебанова Е. М., Креминская В. М. Новая классификация, критерии диагностики

и компенсации сахарного диабета // Терапевт. арх. – 2000. – № 10. – С. 5-10.

29. Руководство. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике бронхиальной астмы, одышки / Под ред. А. Г. Чучалина. – М., 2005. – 51 с.

30. Jones R. H., Hungin A., Phillips J., et al. Gastroesophageal reflux disease in primary care in Europe: clinical presentation and endoscopic findings // Eur. J. Gen. Pract. – 1995. – Vol. 1. – P. 149-154.

31. Sontag S. J. Rolling review: gastroesophageal reflux disease // Aliment. Pharmacol. Ther. – 1993. – Vol. 7. – P. 293-312.

32. Федосеев Г. Б. Гастроэзофагеальный рефлюкс у больных бронхиальной астмой: Бронхиальная астма. Библиотека врача общей практики. Под ред. Г. Б. Федосеева. – М., 1996. – Т. 2. – С. 193-194.