Размещено на сайте ДГМУ в сети Интернет 08.09.2017г.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФГБОУ ВО «ДАГЕСТАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

На правах рукописи

Исмаилова Халимат Заитхановна

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ ПИЩЕВОДА У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ И ИХ ЛЕЧЕНИЕ

(клиническое исследование)

14.01.04 - внутренние болезни

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:
доктор медицинских наук,
профессор Чамсутдинов Н.У.

Махачкала 2017

С О Д Е Р Ж А Н И Е	
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	5
ВВЕДЕНИЕ	7
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. КОМОРБИДНОСТЬ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ: ВОЗМОЖНЫЕ ОБЩИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ И ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ	13
1.1. Современное представление о гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и причинах ее развития	13
1.2. Сердечно-сосудистые нарушения у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью: возможные механизмы развития, диагностика	16
1.3. Коморбидность артериальной гипертензии с заболеваниями верхних отделов желудочно-кишечного тракта	21
1.4. Лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, коморбидной с артериальной гипертензией	23
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	29
2.1. Краткая характеристика обследованных больных	29
2.2. Методы исследования больных	33
2.2.1. Эзофагогастродуоденоскопия	33
2.2.2. Гистологическое исследование биопсийного материала	34
2.2.3. Электрокардиография	34
2.2.4. Холтеровское мониторирование электрокардиограммы	35
2.2.5. Суточное мониторирование артериального давления	35
2.2.6. Эхокардиография	35
2.3. Статистическая обработка результатов исследования	37

ГЛАВА 3. МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПИЩЕВОДА У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ	38
3.1. Клинико – эндоскопическое состояние пищевода у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью	38
3.2. Гистологическая и морфометрическая характеристика слизистой оболочки пищевода у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью	42
ГЛАВА 4. КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ	51
4.1. Клиническая оценка состояния сердечно-сосудистой системы у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью	51
4.2. Электрокардиографическая оценка состояния сердца у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью	52
4.3. Результаты холтеровского мониторирования электрокардиограммы у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью	56
4.4. Результаты суточного мониторирования артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью	58
4.5. Результаты эхокардиографии у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью	62
4.6. Взаимосвязь между показателями функционального состояния сердечно-сосудистой системы и эзофагеальными симптомами у	65

пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью	
ГЛАВА 5. ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ, КОМОРБИДНОЙ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ	81
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	87
ВЫВОДЫ	98
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	99
ЛИТЕРАТУРА	100
ПРИЛОЖЕНИЕ	124

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

ВР – вариабельность ритма

ГЭР - гастроэзофагеальный рефлюкс

ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДГР - дуодено-гастральный рефлюкс

ДРПЖ – диастолический размер правого желудочка

ЖКТ - желудочно-кишечный тракт

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

ИС - индекс сферичности

КДИ ЛЖ - конечный диастолический индекс левого желудочка

КДОЛЖ - конечно-диастолический объем левого желудочка

КДР ЛЖ - конечно-диастолический размер левого желудочка

КСИ ЛЖ - конечный систолический индекс левого желудочка

КСО ЛЖ - конечно-систолический объем левого желудочка

КСРЛЖ - конечно-систолический размер левого желудочка

ММЛЖ - масса миокарда левого желудочка

МО - минутный объем

НПС – нижний пищеводный сфинктер

ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление

ПОД – пищеводное отверстие диафрагмы

САД – систолическое артериальное давление

СИ - сердечный индекс

СМАД – суточное мониторирование артериального давления

СО – слизистая оболочка

ССС – сердечно-сосудистая система

ТЗСЛЖ - толщина задней стенки левого желудочка

ТМЖП - толщина межжелудочковой перегородки

ФВ ЛЖ - фракция выброса левого желудочка

ЭхоКГ - эхокардиография

УИ ЛЖ - ударный индекс левого желудочка

УО ЛЖ – ударный объем левого желудочка

А - пиковая скорость позднего наполнения

Е - пиковая скорость раннего наполнения

Е/А - отношение максимальных скоростей раннего и позднего наполнения

MV DT - время замедления раннего диастолического наполнения

MV IVRT - время изоволюмического расслабления левого желудочка

ΔS% ЛЖ - степень укорочения переднезаднего размера левого желудочка

В В Е Д Е Н И Е

Актуальность темы. На начало третьего тысячелетия во всем мире, в том числе и в России, пришелся пик заболеваемости артериальной гипертензией (АГ) [6, 11, 163]. При этом АГ нередко сочетается с кислотозависимыми заболеваниями, в том числе и с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ), что является объектом пристального внимания исследователей и практикующих врачей [24, 52, 58, 73]. Сочетание АГ с ГЭРБ встречается у 35-40% пациентов и объясняется некоторыми общими факторами риска развития этих заболеваний: генетическая предрасположенность, стресс, злоупотребление алкоголем, ожирение, а также общность иннервации пищевода и сердца [13, 23, 40, 52, 74, 142, 166]. Известны также медикаментозные ятрогении, при которых некоторые лекарственные средства, использующиеся в лечении АГ (бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция и др.), являются причиной снижения тонуса нижнего пищеводного сфинктера (НПС) и развития ГЭРБ [4, 10, 13, 65].

Ряд авторов в развитии патологии желудка и пищевода у пациентов с АГ придают сосудистым нарушениям. Известно, что у пациентов с АГ развивается ремоделирование артериальных сосудов желудка и пищевода, что сопровождается уменьшением их просвета и тканевой гипоксией этих органов. Последнее приводит к тому, что у пациентов с АГ появляются все условия для развития хронического воспаления пищевода и желудка, нередко эрозивно-язвенного характера, сопровождающегося нарушением гастроэзофагеальной моторики и появлением патологического гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР) [40].

Таким образом, коморбидность АГ с ГЭРБ не является случайным совпадением. В то же время у этих пациентов недостаточно изучено морфофункциональное состояние пищевода и корреляционная связь клинико-морфофункциональных изменений пищевода с состоянием сердечно-сосудистой системы (ССС). Недостаточно разработаны у этой категории паци-

ентов и методы терапевтической коррекции ГЭРБ, что требует дальнейшего их совершенствования.

Работа выполнена по плану НИР ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ. Номер госрегистрации темы диссертации – АААА-А16-116111610009-7.

Цель исследования: изучить клинико-морфофункциональное состояние пищевода и клинико-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и оптимизировать лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у этой категории пациентов.

Задачи исследования:

1. Изучить клинико-морфофункциональное состояние пищевода и клинико-функциональное состояние сердечно - сосудистой системы у пациентов с артериальной гипертензией, сочетанной с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.

2. Определить наличие корреляционной связи между показателями суточного мониторирования артериального давления, эхокардиографии и симптомами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов с артериальной гипертензией, сочетанной с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.

3. Оптимизировать лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов с артериальной гипертензией.

Научная новизна. Впервые у пациентов с АГ, сочетанной с ГЭРБ, изучено клинико – морфофункциональное состояние пищевода и клинико-функциональное состояние ССС. При этом более чем у половины исследованных пациентов с АГ, сочетанной с ГЭРБ, эндоскопически выявлены эрозивные поражения пищевода, а гистологически - в биоптатах со слизистой оболочки пищевода выявлялись: пролиферация эпителиального покрова и собственной пластинки слизистой, атрофия и вакуольная дистрофия шиповатого слоя с расширением межклеточных пространств, акантозом многослойного плоского

эпителия, клеточной инфильтрацией эпителия и собственной пластинки слизистой лимфоцитами, нейтрофилами, эозинофилами, плазмоцитами. При этом установлено, что нарастание тяжести течения АГ приводит к увеличению клеточной инфильтрации СО пищевода нейтрофилами, лимфоцитами и, в меньшей степени, эозинофилами.

По данным ЭКГ и холтеровского мониторирования ЭКГ впервые установлено, что у пациентов с АГ, сочетанной с ГЭРБ, при сравнении с пациентами с изолированно протекающей ГЭРБ, чаще выявляются нарушения возбудимости и проводимости сердца, реже - нарушения автоматизма и реполяризации миокарда левого желудочка.

Установлено, что у пациентов с АГ, сочетанной с ГЭРБ, выявляются более выраженные в сравнении с пациентами с изолированно протекающей АГ процессы ремоделирования миокарда.

Впервые установлено, что у пациентов с АГ, сочетанной с ГЭРБ, показатели суточного мониторирования артериального давления (СМАД) и эхокардиографии (ЭхоКГ) достоверно коррелируют с эзофагеальными симптомами ГЭРБ (изжогой, отрыжкой, горечью во рту, срыгиванием).

Доказано, что проведение у пациентов с АГ, сочетанной с ГЭРБ, двойной антирефлюксной терапии с использованием лансопразола и итоприда гидрохлорида приводит к более раннему исчезновению клинико-эндоскопических симптомов ГЭРБ по сравнению с пациентами, получавшими монотерапию лансопразолом.

Практическая значимость. С целью ранней диагностики ГЭРБ всем пациентам с АГ необходимо целенаправленное обследование пищевода с обязательным проведением эзофагогастродуоденоскопиии и гистологическое исследование эзофагобиоптата. Использование гистологических и морфометрических исследований СО пищевода у пациентов с АГ, сочетанной с ГЭРБ, позволяет оценить характер воспалительного процесса в пищеводе, что имеет практическую ценность. Результаты этих исследований могут быть использо-

ваны в практической работе врачей гастроэнтерологов и терапевтов, а также врачей патоморфологов в диагностике гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

У пациентов с ГЭРБ необходимо комплексное обследование ССС, в том числе проведение ЭКГ, холтеровского мониторирования ЭКГ, СМАД и ЭхоКГ с целью ранней диагностики сердечно-сосудистых нарушений.

Предложенная схема двойной антирефлюксной терапии с использованием комбинации антисекреторных препаратов с прокинетиками в лечении ГЭРБ у пациентов с АГ может широко использоваться в практической работе врачей гастроэнтерологов, терапевтов, врачей общей практики и кардиологов. С этой целью рекомендуется применение ингибитора протонной помпы лансопразола внутрь в таблетках по 30 мг 2 раза в день и прокинетика итоприда гидрохлорида внутрь в таблетках по 50 мг 3 раза в день в течение 4-6 недель.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. У 59,6% пациентов с АГ, сочетанной с эндоскопически позитивной формой ГЭРБ, выявляются эрозии пищевода, у 47,4% - недостаточность кардиального отдела пищевода, у 17,5% - грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (ПОД), у 21,1% - недостаточность привратника и у 24,6% - дуоденогастральный рефлюкс (ДГР). Гистологически у этих пациентов в СО пищевода выявлялись: пролиферация эпителиального покрова и собственной пластинки слизистой, атрофия и вакуольная дистрофия шиповатого слоя с расширением межклеточных пространств, акантозом многослойного плоского эпттелия, клеточной инфильтрацией эпителия и собственной пластинки слизистой лимфоцитами, нейтрофилами, эозинофилами, плазмоцитами. При этом установлено, что нарастание тяжести течения АГ приводит к увеличению клеточной инфильтрации СО пищевода.

2. По данным ЭКГ и холтеровского мониторирования ЭКГ (ХМ ЭКГ) у 7% пациентов с АГ, сочетанной с ГЭРБ, выявляются нарушения автоматизма сердца, у 45,6% - нарушения проводимости, у 89,5% - нарушения возбудимо-

сти и у 33,3% - нарушения реполяризации. По данным ЭхоКГ установлено, что у пациентов с АГ, сочетанной с ГЭРБ, выявляются более выраженные, в сравнении с пациентами с изолированно протекающей АГ, процессы ремоделирования миокарда.

3. Показатели СМАД и ЭхоКГ у пациентов с АГ, сочетанной с ГЭРБ, достоверно коррелируют с эзофагеальными симптомами ГЭРБ.

4. Применение двойной антирефлюксной терапии с использованием комбинации лансопразола с итоприда гидрохлоридом в лечении ГЭРБ у пациентов с АГ приводит к более раннему исчезновению клинико-эндоскопических симптомов ГЭРБ по сравнению с пациентами, получавшими монотерапию лансопразолом.

Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации

Автором лично осуществлено планирование диссертации, анализ данных литературы, набор и анализ клинического материала, написание диссертации. Соискатель лично проводила обследование и лечение всех пациентов. Более 85% набора материала проведено лично автором. Доля участия автора в обобщении и анализе материала – до 100%. Автором самостоятельно проведена статистическая обработка полученных результатов.

Апробация результатов исследования. Основные положения диссертации доложены на: II Всероссийской конференции «Инновации в образовании и медицине» (Махачкала, 2015), III Всероссийской конференции «Инновации в образовании и медицине» (Махачкала, 2016), IV Всероссийской конференции с международным участием «Инновации в образовании и медицине» (Махачкала, 2017), II съезде терапевтов Республики Дагестан и 34 Межрегиональной научно-практической конференции РНМОТ (Махачкала, 2017).

Апробация работы проведена на межкафедральной научной конференции сотрудников кафедр факультетской терапии, терапии ФПК и ППС, кардиологии и общей врачебной практики ФПК и ППС, госпитальной терапии №2

ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России и Махачкалинской клинической больницы ФГБУЗ «ЮОМЦ ФМБА России» 23.12.2016 г. в г. Махачкале (протокол №8).

Внедрение результатов работы в клиническую практику и учебный процесс

Основные результаты диссертации внедрены в практическую деятельность Махачкалинской клинической больницы ФГБУЗ «ЮОМЦ ФМБА России» и БУ ХМАО-ЮГРА «Кондинская районная больница», о чем имеются акты внедрений.

Материалы диссертации используются в учебном процессе на кафедрах факультетской терапии и терапии ФПК ППС ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России, о чем имеются акты внедрений.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 16 работ, в том числе 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК МОН РФ: «Вестник Дагестанской государственной медицинской академии», 2015. №4. С.7-10; «Вестник новых медицинских технологий», 2016. №1. С.112-119; «Вестник Дагестанской государственной медицинской академии», 2016. №1. С.8-16; «Современные проблемы науки и образования», 2016. №3. URL: http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=24735 (дата обращения - 16.12.2016). Получены удостоверения на 2 рационализаторских предложения.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 130 страницах, состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 213 источников, в том числе 82 отечественных, 131 иностранных. Работа иллюстрирована 14 таблицами и 27 рисунками.

ГЛАВА 1. КОМОРБИДНОСТЬ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ: ВОЗМОЖНЫЕ ОБЩИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ И ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

(обзор литературы)

1.1. Современное представление о гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и причинах ее развития

Симптомы ГЭРБ (изжога, боли при глотании, отрыжка, горечь во рту, затрудение прохождения пищи, рвота) встречаются впервые в работах Клавдия Галена, а спустя 12 веков в трудах Авиценны дается описание воспаления пищевода и его симптомов [1, 13]. Активно заболевание стало изучаться в конце XX века, что было связано с высокими темпами роста ГЭРБ во всем мире, в том числе и в России [38, 114, 185].

Заболевание мультифакторное [10, 59, 85, 95, 158], протекает с развитием осложнений, нередко угрожающих жизни больных, и наличием различных внепищеводных его проявлений [43, 51, 52, 141, 143, 213]. ГЭРБ развивается вследствие снижения антирефлюксного барьера, пищеводного клиренса и резистентности слизистой оболочки (СО) пищевода [43, 85, 101, 131]. При этом существенное значение придается снижению антирефлюксного барьера, развивающегося вследствие снижения тонуса НПС, прогрессирование которого приводит к появлению грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (ПОД) [95, 99, 131, 164, 201].

Снижение антирефлюксного барьера создает все условия для заброса рефлюксата (соляная кислота, пепсин и/или желчь, лизолецитин, панкреатические соки) в пищевод, что и приводит при длительной (более 1 часа) его экспозиции к повреждению дистального отдела пищевода [15, 91, 94, 145, 130, 173, 190, 205, 206, 208].

На состояние НПС влияет множество различных факторов. Перистальтика пищевода регулируется в основном нейрональнo [71, 194, 207, 209, 212]. Ва-

гус-опосредованное расслабление НПС развивается через преганглионарные холинергические волокна посредством никотиновых рецепторов, а также через постганглионарные нехолинергические и неадренергические нервные волокна посредством мускариновых М1-рецепторов, иннервирующих тело пищевода и НПС [71].

В регуляции пищевода немаловажную роль играет и нейроэндокринная система ЖКТ, клетки которой вырабатывают разнообразные пептидные субстанции и биологически активные вещества [85, 191]. Снижают тонус НПС: вазоактивный интестинальный пептид, пептид гистидин-изолейцин, оксид азота, секретин, глюкагон, холецистокинин, нейротензин, желудочный тормозной полипептид, прогестерон, простагландины Е1 и Е2. [71]. Повышают тонус НПС: α-адреномиметики, вазопрессин, гистамин, гастрин, мотилин, бомбезин, простагландин F_{2a} [12].

Пептидные субстанции, биологически активные вещества и экзогенные агенты принимают участие в работе ЖКТ, в том числе и пищевода, связываясь с разнообразными рецепторами (холинергическими, адренергическими, гистаминергическими, серотонинергическими, простагландиновыми и пептидергическими). При этом нейротрансмиттерами, передающими сигнал, могут быть вазоактивный интестинальный пептид, пептид гистидин-изолейцин и оксид азота [12].

Особая роль в развитии ГЭРБ принадлежит эндокринным клеткам СО пищевода и желудка (ЕС-клетки, Д-клетки, Т-клетки), вырабатывающим NO-синтазу, эндотелин-1, нейротензин и мелатонин. Гиперфункция их сопровождается избыточной секрецией эпителиальными клетками пищевода пептида р53, способствующего формированию рефрактерной формы ГЭРБ и пищевода Баррета [55].

Электронно-микроскопические и иммуно-гистохимические исследования с применением моноклональных мышиных антител нейроэндокринных клеток пищевода выявили у пациентов с неэрозивной формой ГЭРБ гиперплазию эн-

дотелин-1 и нейротензин-продуцирующих клеток, указали на увеличение числа клеток в СО желудка, иммунопозитивных к эндотелину-1 и нейротензину [50, 56, 188].

Выявлялась прямая достоверная корреляционная связь между количеством эндотелин-1 - и нейротензин-продуцирующих клеток пищевода и возникновением в ней эрозий. Эрозии пищевода выявлялись у 51,5% пациентов с гиперплазией эндотелин-1 продуцирующих клеток и у 71,5% пациентов – с гиперплазией нейротензин-продуцирующих клеток пищевода. При этом гиперпродукция нейротензина в пищеводе приводила к более длительному заживлению эрозий пищевода и рефрактерному течению ГЭРБ [50, 55]. Гиперплазия и гиперфункция нейротензин-продуцирующих клеток пищевода сохранялась и в период ремиссии ГЭРБ [54].

К снижению тонуса НПС приводят также нарушение режима питания (переедание, злоупотребление кофеином, специями и другими продуктами, повышающими желудочную секрецию и др.), курение, алкоголь, повышение внутрибрюшного давления вследствие ряда причин (избыточный вес, беременность, удлиненный выдох при бронхообструктивных заболеваниях, кашель, поднятие тяжестей) [126, 147, 159]. Снижают тонус НПС и некоторые лекарственные средства, в том числе использующиеся в кардиологии: бета-блокаторы, нитраты, антагонисты кальция, некоторые анальгетики и спазмолитики, альфа-адреноблокаторы, дофамин и др.[4, 11, 12, 13, 65]

Заболевание имеет пеструю клиническую картину, что связано с разнообразными его внепищеводными проявлениями, что в некоторых случаях затрудняет диагноз ГЭРБ [104, 134, 144, 174]. Внепищеводные проявления заболевания выявляются у 25% пациентов с ГЭРБ [138]. Выделяют: бронхолегочные [44, 111, 123, 134, 198, 210], отоларингологические [44, 129, 134], стоматологические [179] и кардиальные [2, 3, 41, 79, 82, 93, 108, 119, 135, 137, 184, 202, 211] проявления ГЭРБ. Особый интерес представляют сердечно-сосудистые нарушения, которые ускользают нередко из-под внимания врачей.

1.2. Сердечно-сосудистые нарушения у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью: возможные механизмы развития, диагностика

В последние годы возрос интерес ученых к коморбидной с ГЭРБ патологии. У лиц молодого и среднего возраста ГЭРБ чаще сопутствуют заболевания ЖКТ. Так, у 34% пациентов с ГЭРБ молодого и среднего возраста встречается хронический панкреатит, у 21,6% - стеатогепатит, у 18,9% - эрозивно-язвенные заболевания двенадцатиперстной кишки, у 16,6% - хронический холецистит [45]. Заболевания ССС чаще встречаются у пациентов с ГЭРБ старше 60 лет. Так, у 59,3% пациентов с ГЭРБ старше 60 лет встречается АГ, у 41,1% - ишемическая болезнь сердца (ИБС) [45]. У 35-40% больных с ИБС имеются поражения гастроэзофагеальной зоны [2, 13, 18, 66, 137].

Особый интерес представляют кардиальные проявления ГЭРБ, которые встречаются у 20-60% пациентов этой категории. Известно, что патологический ГЭР может инициировать появление псевдокоронарных болей, ишемии миокарда, рефлекторной стенокардии, аритмий и блокад сердца, подъемов АД [13].

Чаще всего у пациентов с ГЭРБ встречаются псевдокоронарные боли [161, 168]. Некоронарогенный характер болей подтверждается проведенными коронарографическими исследованиями. Так, из 600 000 коронарографий, проведенных пациентам с кардиалгиями, у 30% из них выявлены здоровые коронарные артерии. У значительной части из них диагностирована патология пищевода [186].

Проведенные исследования, в том числе коронарографические, показали, что причиной псевдокоронарных болей в 70% случаев служит ГЭРБ [3, 6, 132]. Причиной кардиалгий может быть коронароспазм, приводящий к приступу рефлекторной стенокардии [32]. Отмечается, что у пациентов с ГЭРБ при появлении болей стенокардитического характера значительно повышена висцеральная чувствительность. У этих пациентов боль развивается посредст-

вом висцеро-висцерального рефлекса, что может сопровождаться снижением коронарного кровотока и развитием ишемии миокарда [70].

Появляются псевдокоронарные боли вследствие разнообразных причин. Чаще всего подобного характера боли могут вызывать: диффузный спазм пищевода, повышение давления НПС, расширение пищевода и повреждение ее СО рефлюксатом с раздражением рецепторов пищевода [79, 118, 171, 175]. При этом воздействие рефлюксата на пищевод одними пациентами может ощущаться как изжога, другими — как кардиалгия [178].

У 20-68% пациентов с псевдокоронарными болями выявлялась патология пищевода [6, 88, 197]. Причем среди пациентов преобладали женщины в возрасте от 40 до 60 лет [197].

Изучалась частота диагнозов у пациентов с острой кардиалгией неясной этиологии. Причиной болевого синдрома у трети пациентов являлась ИБС и более чем у трети пациентов - гастродуоденальная патология, среди которой чаще встречалась ГЭРБ [82, 105, 121, 125, 171].

Предполагают, что одной из причин появления приступов стенокардии у пациентов с ГЭРБ является нарушение нейроэндокринной регуляции пищевода, что подтверждается наличием прямой достоверной корреляции между гиперплазией эндотелин-1-продуцирующих клеток и приступами стенокардии [54].

Нередко дифференциальная диагностика болей в сердце у пациентов с ИБС и ГЭРБ представляет определенные трудности. Сходство болей у пациентов с ИБС и ГЭРБ объясняется общностью иннервации пищевода и сердца и наличием ваго-вагальных рефлексов между этими органами [70]. В некоторых случаях у пациентов с ГЭРБ болевой синдром в сердце имеет связь с физической нагрузкой и проявляется появлением на ЭКГ ишемии, что симулирует картину истинной стенокардии. При этом пседокоронарная боль у пациентов с ГЭРБ имеет свои особенности: внезапное появление, нередко в покое. Чаще боли длятся от 30 минут до нескольких часов. Могут быть и кратковременные боли

длительностью до 30 секунд. У 35% пациентов боль локализуется в эпигастральной области, у 25% - за грудиной, у 20% - в области сердца [50]. Боль уменьшается или исчезает после приема воды и антацидов, а также может купироваться через 10 и более минут после сублингвального приема нитроглицерина [178]. Боль в области сердца у пациентов с ГЭРБ может появляться при состояниях, провоцирующих рефлюкс: при приеме кислой, очень горячей/или очень холодной пищи, переедании, наклоне туловища вперед, в горизонтальном положении, подъеме тяжестей. Исчезает псевдокоронарная боль на фоне антирефлюксной терапии [116, 139, 169]. С целью диагностического теста при псевдокоронарной боли может быть рекомендовано применение ИПП, назначение которых их устранят [152, 168].

При сочетании ГЭРБ с ИБС причиной появления псевдокоронарной боли может быть прием антиангинальных лекарственных средств, снижающих тонус НПС (нитровазодилататоры, бета-блокаторы, антагонисты кальция и др.). У 60-80% пациентов псевдокоронарную боль позволяет связать с ГЭРБ суточная pH-метрия [2].

Выявляется тесная связь также между коронарным Х-синдромом и ГЭРБ. Боль в сердце у этих пациентов нередко связана с моторными нарушениями пищевода. Патология пищевода выявляется у 60% пациентов с синдромом Х [19, 20, 93]. У этой категории пациентов отмечается повышенная висцеральная чувствительность, что и является причиной появления псевдокоронарной боли.

Среди кардиальных проявлений ГЭРБ нередко выявляются аритмии и блокады сердца. Чаще всего выявляется экстрасистолия [70]. Причиной появления аритмий является возбуждение рефлюксатом дистальных отделов пищевода с развитием вагус-опосредованных висцеро-висцеральных рефлексов [176, 202].

У пациентов с ГЭРБ может иметь место также дисбаланс вегетативной нервной системы, что вызывается длительным и частым раздражением висцерорецепторов дистальной части пищевода [61, 92, 167]. Проведены исследова-

ния по выявлению характера и выраженности нарушений в психовегетативной сфере у пациентов с функциональной изжогой и ГЭРБ. По данным анкетирования средний балл вегетативной дисфункции у пациентов с ГЭРБ составил 37 баллов, при норме до 22 баллов [61, 79].

Дисбаланс во взаимодействии симпатической и парасимпатической нервных систем может приводить у пациентов с ГЭРБ к функциональным нейрогенным аритмиям и блокадам сердца [92]. Нередко это вызвано избыточным воздействием блуждающего нерва на синусовый узел, т.е. усиливается вагусная стимуляция, что играет важную роль в появлении наджелудочковых аритмий, в том числе и экстрасистолий [34].

ГЭРБ повышает и риск развития фибрилляции предсердий [135, 153, 182, 184]. Пусковым механизмом при этом является стимуляция блуждающего нерва [98, 111, 199, 202]. У большинства пациентов пароксизмы фибрилляции предсердий появляются при состояниях, провоцирующих рефлюкс: возникают в горизонтальном положении тела, а также при переедании. Нередко у этих пациентов выявляются грыжи ПОД, при которых фибрилляции предсердий предшествует урежение ЧСС до 55–60 в одну минуту, появляется вагусная наджелудочковая экстрасистола, запускающая фибрилляцию предсердий по механизму reentry [34, 79, 120]. Это типичный вагусный вариант фибрилляции предсердий. Гиперадренергический вариант фибрилляции предсердий встречается реже. При этом пароксизмы фибрилляции предсердий возникают при следующих ситуациях: утреннее пробуждение, физическая нагрузка, эмоциональное возбуждение. Появлению пароксизма фибрилляции предсердий предшествуют тахикардия или эпизоды предсердной экстрасистолии [79]. Доказано, что рефлюкс-индуцированная аритмия устраняется лечением ингибиторами протонной помпы [199, 202].

У 56% пациентов с ГЭРБ выявляется достоверная корреляция аритмий с показателями pH пищевода, что подтверждает их тесную взаимосвязь [108].

Синдром Ремхельда также моделируется через блуждающий нерв. При этом у некоторых пациентов после еды, чаще после переедания, вследствие раздражения рецепторов кардиального отдела желудка и пищевода развиваются коронароспазм, стенокардия и аритмии. Развивается синдром чаще у тучных людей вследствие высокого стояния диафрагмы.

Патологический ГЭР может быть триггером рецидивов стенокардии, а также причиной появления угрожающих жизни нарушений ритма сердца. При этом предвестником развития фатальных аритмий является удлинение интервала QT [81, 109, 149, 161]. У пациентов с ИБС, сочетанной с ГЭРБ, нередко выявляются депрессия сегмента ST и угрожающая желудочковая экстрасистолия [41].

Для диагностики рефлюкс-индуцированных кардиальных проявлений ГЭРБ рекомендовано использование суточной pH-метрии и теста с ингибиторами протонной помпы. При положительном тесте с ингибиторами протонной помпы купируются проявления ГЭРБ, в том числе и кардиальные. Предполагается, что у пациентов с аритмиями закисление пищевода вызывает автономные кардиальные рефлексы, которые уменьшаются ингибиторами протонной помпы. Установлена большая чувствительность теста с ингибиторами протонной помпы по сравнению с суточной pH-метрией [82]. Чувствительность теста при псевдокоронарной боли, индуцированной ГЭРБ, составляет 80%, специфичность — 74% [82, 106].

Доказано, что патологический ГЭР ассоциирован с увеличенной продолжительностью и асинхронностью реполяризации миокарда, сопровождающуюся снижением показателей ВРС, которые служат маркерами повышенного риска угрожающих жизни аритмий и внезапной смерти [27].

По данным литературы, патологический ГЭР, помимо псевдокоронарной боли, стенокардии, аритмий и блокад сердца, может стимулировать и подъем артериального давления [139, 116].

1.3. Коморбидность артериальной гипертензии с заболеваниями верхних отделов желудочно-кишечного тракта

Как видно из представленного выше обзора литературы, достаточно широко освещены многие кардиальные проявления ГЭРБ: псевдокоронарная боль, стенокардия, аритмии и блокады сердца. В то же время недостаточно публикаций по коморбидности АГ и ГЭРБ, хотя практикующие врачи нередко встречаются в своей клинической практике с подобным сочетанием. У 3,4-50% пациентов с АГ встречаются заболевания верхних отделов ЖКТ [25, 31, 40, 69, 73]. У 35-40% пациентов с АГ выявляется ГЭРБ [40]. При изучении частоты и характера заболеваний, сопутствующих ГЭРБ, отмечено, что наиболее часто ей сопутствовала АГ и встречалась у 21% исследованных пациентов [28, 73, 170].

Подобное сочетание объясняется общностью иннервации пищевода и сердца, а также некоторыми общими факторами риска развития ГЭРБ и АГ: генетическая предрасположенность, стресс, физическое перенапряжение, злоупотребление алкоголем, избыточное потребление пищи, ожирениеи др. [14, 21, 23, 40, 52, 64, 75, 126, 128, 142, 166].

Кроме того, доказано, что ряд лекарственных средств, использующихся в лечении АГ (бета-блокаторы, антагонисты кальция, альфа-адреноблокаторы и др.), приводят к снижению тонуса НПС, что может при длительном их применении приводить к развитию ГЭРБ [65].

Многие авторы в развитии патологии верхних отделов ЖКТ большую роль придают сосудистым нарушениям в стенке пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, которые развиваются у больных АГ. Подобное трактование изменений в желудке имеются еще в трудах академика Мясникова А.Л., который находил тесную связь АГ с язвенной болезнью. При АГ развивается ремоделирование артериальных сосудов в стенке двенадцатиперстной кишки, желудка и пищевода (склероз, атрофия), что приводит к уменьшению просвета и

облитерации части артерий с последующим развитием гипоксии двенадцатиперстной кишки, желудка и пищевода [62, 78, 150]. В итоге развивается хроническое воспаление и/или эрозивно-язвенное поражение СО эзофагогастродуоденальной зоны, атрофия СО желудка и нарушение моторики желудка и пищевода [17, 40, 45, 107, 110, 181]. Примерно у трети пациентов с АГ развивается хроническая ишемическая болезнь органов пищеварения [63]. Развивающееся у этих пациентов ремоделирование сосудов может приводить к снижению сердечного выброса [22, 37].

Выявляется связь характера поражения пищевода с тяжестью течения АГ. К примеру, у пациентов с эндоскопически позитивной формой ГЭРБ артериальная гипертензия протекает более тяжело, с высокими цифрами АД и с выраженным ремоделированием аорты. У пациентов с эндоскопически негативной формой ГЭРБ – наоборот: АГ протекает доброкачественней, цифры АД невысокие, менее выражены процессы ремоделирования аорты [28].

Установлено, что при обострении кислотозависимых заболеваний, ассоциированных с АГ, достоверно снижаются временные и спектральные показатели ВРС в отличие от пациентов с АГ [24]. Возможно, АГ усугубляет вегетативные расстройства у пациентов с кислотозависимыми заболеваниями и приводит к симпатикотонии и некоторой парасимпатической недостаточности [25, 72].

Предполагается, что особенности кровообращения, развивающиеся у пациентов с кислотозависимыми заболеваниями, как результат патологического состояния кортикальных механизмов регуляции секреции, моторики и кровоснабжения желудка, приводят к рефлекторным сдвигам в деятельности сердца, в том числе, увеличивают вероятность формирования у них АГ [72]. Установлено, что обострение язвенной болезни приводит к ухудшению кардиогемодинамических показателей и развитию ремоделирования сердца [57, 72].

На сегодняшний день недостаточно изучены морфофункциональные нарушения сердца и сосудов у пациентов с АГ, сочетаннной с ГЭРБ. Меньшая

степень ремоделирования аорты развивается при сочетании АГ с кислотозависимыми заболеваниями в сравнении с пациентами с изолированно протекающей АГ, что объясняется уменьшением симпатических влияний и, соответственно, гемодинамической нагрузки на аорту и сердце при подобных сочетаниях [8, 73].

У пациентов с АГ, сочетанной с ГЭРБ, выявляется большая степень гипертрофии левого желудочка вне зависимости от стадии АГ и степени повышения АД [117]. При сочетании АГ с ГЭРБ проведенные функциональные исследования (ЭхоКГ, СМАД) показали, что у этой категории пациентов отмечается более «мягкое» течение артериальной гипертензии в сравнении с пациентами с изолированно протекающей АГ. Сочетание АГ и ГЭРБ благоприятнее для больных в плане переносимости АГ из-за значимо низкой гипертонической нагрузки, но относительно неблагоприятно в прогностическом плане в связи с выраженным ремоделированием миокарда левого желудочка [28].

Таким образом, как показывают данные литературы, сочетание АГ с ГЭРБ является неслучайным. Предполагается, что АГ может приводить к развитию ГЭРБ и усугублять ее течение. По данным литературы, и ГЭРБ может являться фактором риска развития АГ. Указанное выше определяет целесообразность дальнейших научных исследований, направленных на изучение пищевода у этой категории пациентов.

1.4. Лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, коморбидной с артериальной гипертензией

Лечение пациентов с АГ, сочетанной с ГЭРБ, недостаточно разработано. Многие антигипертензивные препараты (бета-блокаторы, антагонисты кальция, альфа-адреноблокаторы), а также ряд препаратов, использующихся в лечении заболеваний ЖКТ (М-холиноблокаторы, спазмолитики), приводят к нарушению эзофагогастродуоденальной моторики и снижают тонус НПС. Лечение пациентов с АГ, сочетанной с ГЭРБ, должно быть тщательно продумано.

Лечение в период рецидива ГЭРБ при сочетании ее с АГ включает в себя антирефлюксную и антигипертензивную терапию [87]. Лечение ГЭРБ традиционно проводится в 3 этапа. Первый этап - это изменение образа жизни, т.е. соблюдение мероприятий, ограничивающих ГЭР [5]. На втором этапе дополнительно к мероприятиям по изменению образа жизни подключается медикаментозная терапия. При достижении ремиссии на третьем этапе проводят поддерживающую терапию [35, 77, 86, 100, 113, 127, 128, 172, 180].

С целью антирефлюксной терапии применяются антисекреторные препараты, прокинетики и, при необходимости, алгинаты и гастроцитопротекторы [48, 67, 87, 89, 122, 136, 148, 154]. При смешанных рефлюксах и дуоденальных рефлюксах к лечению подключается урсодезоксихолевая кислота. Препаратами выбора из антисекреторных лекарственных средств являются ингибиторы протонной помпы [46, 111, 124, 156, 165, 187]. Ингибиторы протонной помпы подавляют кислотопродукцию, что приводит к снижению объема рефлюксата и повреждения пищевода [90, 146, 160, 162, 183, 195, 196]. Достойное применение среди препаратов этой группы нашел лансопразол, отличающийся от омепразола дополнительной трифлюороэтоксиловой группой [9, 151]. Применение в однократной дозе 30 мг/сутки приводит к ингибиции секреции на 80%, а после недельного приема – на 90%. Клиническая эффективность лансопразола в лечении кислотозависимых заболеваний несколько выше, чем у омепразола. Применение лансопрозола 1 раз в сутки в течение месяца у больных с ГЭРБ было более эффективным и безопасным, чем лечение омепразолом в стандартной дозе [26].

Как известно, метаболизм ингибиторов протонной помпы осуществляется в печени с участием изоформцитохрома Р450, что приводит к снижению монооксидазной активности цитохрома [106, 192, 204]. В результате снижается метаболизм некоторых препаратов. Известно, что в процессе метаболизма омепразол и, в меньшей степени, лансопразол замедляют метаболизм антагонистов кальция (дилтиазема, и нифедипина) [14]. Некоторые авторы в лечении

пациентов с АГ, сочетанной с ГЭРБ, предпочитают из этой группы препаратов пантопразол [58]. Относительный потенциал антисекреторного эффекта пантопразола в сравнении с омепразолом составил 0,23, рабепразолом – 1,82 и лансопразолом – 0,9. При сравнении эффективности лансопразола и омепразола установлено, что выявляются различия относительно изжоги в пользу лансопразола к четвертой неделе его приема. Сравнение эффективности пантопразола и лансопразола показало, что «эндоскопическое излечение» на четвертой неделе отмечается у 80% пациентов с ГЭРБ, получавших лансопразол, и 81% - пантопразол, на 8 неделе - у 90% и 86% пациентов соответственно. Изжога исчезла на 14 день у 88% пациентов, получавших пантопразол, и 86% - получавших лансопразол [161].

Эффективность известных ингибиторов протонной помпы (рабепразол, пантопразол, лансопразол) при назначении их в сопоставимых дозах для длительного лечения ГЭРБ примерно одинакова. На ранних сроках лечения преимущество имеет лансопразол, так как скорость наступления его клинического эффекта превышает другие известные ингибиторы протонной помпы [13, 36].

Применение ингибиторов протонной помпы патогенетически обосновано у пациентов с ГЭРБ при наличии кислотной агрессии [16, 43, 133, 177, 193, 200]. Однако на моторные нарушения эта группа препаратов не оказывают никакого влияния. Хотя известно, что в патогенетических механизмах развития ГЭРБ на первом месте стоят именно моторные нарушения пищевода и нарушение антродуоденальной координации. В первую очередь нарушается двигательная функция пищевода, для коррекции которой используют прокинетики [136, 155]. Комбинация прокинетиков с ингибиторами протонной помпы значительно эффективней позволяет устранять ГЭР [43, 51, 68, 80, 84, 102, 103, 183]. Из прокинетиков используют метоклопрамид, домперидон и итоприда гидрохлорид [96]. Однако препаратом выбора является итоприда гидрохлорид, так как прокинетики первого (метоклопрамид) и второго (домперидон) поколений имеют ряд нежелательных побочных эффектов [83].

Итоприда гидрохлорид является ингибитором дофаминовых D2-рецепторов и антагонистом ацетилхолинэстеразы, т.е. имеет двойной механизм действия. Имеются указания на то, что итоприда гидрохлорид превосходит прокинетики первого и второго поколений по трем параметрам: наличию двойного механизма действия, отсутствию взаимодействия с другими лекарственными средствами, в том числе антигипертензивными, и менее значительными побочными эффектами. Итоприда гидрохлорид усиливает моторику желудка и пищевода, а также транзит пищи по желудку, улучшает его опорожнение и устраняет ГЭР [68, 112, 136, 154, 203].

Лечение АГ у пациентов с сопутствующей ГЭРБ представляет определенные трудности [28, 58]. Имеющиеся национальные и европейские рекомендации по лечению больных АГ не учитывают состояние пищевода у этой категории пациентов [28, 60].

К средствам первого ряда для лечения АГ относятся: диуретики, бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента или антагонисты ангиотензин-II рецепторов, антагонисты кальция, альфа-адреноблокаторы.

Литературные данные по применению антигипертензивных лекарственных средств у пациентов с ГЭРБ, сочетанной с АГ, неоднозначны. Имеются данные о том, что антагонисты кальция и бета-блокаторы могут усиливать клинические проявления ГЭРБ. Другие исследователи полагают, что антагонисты кальция и бета-блокаторы являются препаратами первой очереди для лечения этих пациентов [17, 18, 23, 28, 30, 33, 39, 49, 53].

Некоторые авторы считают, что препаратами первой очереди для лечения АГ у пациентов с ГЭРБ являются ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и антагонисты ангиотензин-II рецепторов. Аргументируется это тем, что сосудистая система СО желудка чувствительна к возрастанию уровня ангиотензина II. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (эналаприл, каптоприл) снижают уровень ангиотензина II, повышают продукцию оксида азота II и улучшают функцию эндотелия сосудов [42, 97]. Кроме того, они об-

ладают вазодилатирующим и цитопротективным действиями, улучшают регионарное кровообращение, повышают фибринолитическую активность крови, обладают противовоспалительными свойствами и снижают вероятность язвообразования [40, 115]. По данным литературы, препараты этой группы, кроме того, нормализуют моторно-эвакуаторную функцию желудка [40, 49]. Обосновано применение препаратов указанных групп на фоне применения ингибиторов протонной помпы [169].

При высоких степенях артериального давления возникает необходимость комбинированной двойной, тройной или квадритерапии (на второй, третьей и четвертой ступени лечения соответственно). В этих случаях целесообразность назначения антагонистов кальция и/или бета-блокаторов превышает риск побочных действий их на тонус пищевода. Назначение бета-блокаторов целесообразно при наличии угрожающих аритмий. При необходимости назначения антагонистов кальция и/или бета-блокаторов у пациентов с АГ, сочетанной с ГЭРБ, их применяют на фоне антисекреторной терапии.

При лечении АГ, сочетанной с ГЭРБ, необходимо проведение более активной антирефлюксной терапии в отличие от пациентов с изолированно протекающей ГЭРБ. Это связано с тем, что у этих пациентов формируются стойкие ваго-вагальные рефлекторные связи [44].

Известно, что бета-блокаторы, блокируя β_1-адренорецепторы, уменьшают симпатико-адреналовые эффекты и, расширяя периферические сосуды, устраняют гемодинамическую перегрузку сердца [29, 189]. Также бета-блокаторы, воздействуя на пилорический сфинктер, снижают частоту и глубину ДГР, повышают тонус НПС и усиливают моторику ЖКТ [39, 40]. По данным некоторых авторов, бета-блокаторы, в особенности кардиоселективные, увеличивают секрецию бикарбонатов эпителиальными клетками желудка и подавляют выработку гастрина, т.е обладают антисекреторным действием [7, 30, 71]. Улучшая реологию крови и кровоток в желудке, в том числе и микроциркуляцию

крови, бета-блокаторы оказывают цитопротективное действие на СО желудка [49, 53].

Имеются указания на то, что и тиазидные диуретики обладают гастроцитопротективным действием, увеличивая выработку слизи и бикарбонатов, усиливая кровоток в СО желудка [40].

Блокируя кальциевые каналы и уменьшая гиперкальциемию, антагонисты кальция также подавляют секреторную активность желудка, т.к. известно, что увеличение кальция в крови повышает секрецию желудка. Кроме того, антагонисты кальция, улучшая регионарный кровоток и микроциркуляцию в стенке желудка, оказывают цитопротективное действие и улучшают моторику желудка [76]. К примеру, дилтиазем, улучшая регионарный кровоток и микроциркуляцию в стенке желудка, купирует боль и диспепсический синдром, восстанавливает структуру СО желудка и у пациентов с хеликобактерными заболеваниями гастродуоденальной зоны, ассоциированными с АГ,обеспечивает эффективную эрадикацию H. pylori [33].

Как показали приведенные выше данные, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, антагонисты ангиотензин-II рецепторов, бета-блокаторы и антагонисты кальция являются препаратами выбора и могут применяться при необходимости у пациентов с АГ, коморбидной с ГЭРБ.

Приведенные данные литературы неоднозначны и указывают на целесообразность дальнейших исследований, направленных на изучение клинико-морфофункциональных нарушений пищевода и ССС у пациентов с АГ, коморбидной с ГЭРБ, и оптимизацию лечения этой категории больных.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Краткая характеристика обследованных больных

Работа выполнена на базе ФГБУЗ Махачкалинская клиническая больница «Южно-окружного медицинского центра ФМБА России» и БУ ХМАО-ЮГРА «Кондинская районная больница» в 2010-2015 гг.

Под нашим наблюдением находились 180 человек (92 мужчин и 88 женщин), средний возраст которых составил 42,7±0,8 лет. Среди них 79 пациентов с ГЭРБ (38 мужчин и 41 женщин, средний возраст –40,2±1,1 лет), 24 пациента с АГ (15 мужчин и 9 женщин, средний возраст - 47,5±2,3 лет), 57 пациентов с АГ, сочетанной с ГЭРБ (32 мужчин и 25 женщин, средний возраст - 49,5±0,8 лет), и 20 здоровых добровольцев (7 мужчин и 13 женщин, средний возраст - 27,3±0,8 лет), которые составили группу контроля.

Диагноз ГЭРБ выставляли на основании классификации Savary-Miller (1978г), согласно которой выделяют 4 степени: 0 степень – ГЭРБ без эзофагита (эндоскопически негативная); I степень – отдельные несливающиеся эрозии и/или эритема дистального отдела пищевода; II степень – сливающиеся, но не захватывающие всю поверхность слизистой эрозивные поражения; III степень – язвенные поражения нижней трети пищевода, сливающиеся и охватывающие всю поверхность слизистой; IV степень – хроническая язва пищевода, стеноз, пищевод Баррета (цилиндрическая метаплазия слизистой пищевода) [75].

Тяжесть симптомов ГЭРБ определяли по 5-балльной шкале Likert: при одном балле клинические симптомы ГЭРБ отсутствуют; при двух баллах (слабая) симптомы можно не замечать, если не думать о них; при трех баллах (умеренная) симптомы не удается не замечать, но они не нарушают дневную активность или сон; при четырех баллах (сильная) симптомы нарушают дневную активность или сон; при пяти баллах (очень сильная) симптомы значительно нарушают дневную активность или сон.

Диагноз АГ выставлялся на основании классификаций ВОЗ (1996), ВОЗ-МОГ (1999) и рекомендаций Российского кардиологического общества по диагностике и лечению АГ (2010) [47, 60].

Все исследования проводились после добровольного информированного согласия пациентов и здоровых добровольцев на их проведение. Образцы протоколов добровольного информированного согласия пациентов и здоровых добровольцев представлены в приложении к диссертации.

Планируемое исследование было утверждено Учёным советом и Центральной проблемной комиссией (протокол №3 от 22.12.2011г.) и одобрено комитетом по этике (протокол заседания Этического комитета от 14 ноября 2011 года) Дагестанского государственного медицинского университета.

Критерии включения пациентов в исследование

1. Пациенты с эндоскопически позитивной формой ГЭРБ I-II степени по классификации Savary-Miller (1978г).
2. Пациенты с эссенциальной артериальной гипертензией 1 и 2 стадии (по классификации ВОЗ).
3. Пациенты с АГ, сочетанной с ГЭРБ.
4. Добровольное письменное информированное согласие на проведение исследований и лечение.
5. Возраст от 18 до 65 лет.
6. Комплаентность пациента предписаниям врача.

Критерии исключения пациентов из исследования

1. Несоответствие критериям включения.
2. Отказ пациентов от участия в исследовании.
3. Участие пациента в любом другом исследовании.
4. Беременные и кормящие женщины.
5. Индивидуальная непереносимость намеченных для терапии препаратов.
6. Пациенты с симптоматической артериальной гипертензией.
7. Пациенты с 3 стадией артериальной гипертензиии.

8. Наличие сопутствующих заболеваний: пороки сердца, опухоли, почечная и печеночная недостаточность, инфекционные и паразитарные заболевания.

Критерии выхода пациентов из исследования

1. Нанесение вреда пациенту при продолжении исследования.
2. Появление побочных действий лекарственных средств.
3. Решение пациента прекратить участие в исследовании.
4. Несоблюдение пациентом режима приема лекарственных препаратов.
5. Появление в процессе исследования критериев исключения.

В таблице 1 представлены показатели общего анализа крови у исследованных пациентов, которые были в пределах нормальных величин во всех исследованных группах больных.

Таблица 1

Показатели общего анализа крови у исследованных групп пациентов (M+m)

Показатели	**ГЭРБ (n=79)**	**АГ (n=24)**	**АГ, сочетанная с ГЭРБ (n=57)**	**Здоровые добровольцы (n=20)**
Эритроциты, $x10^{12}$/л	4,32±0,05	5±0,1	4,4±0,06	4,2±0,05
Гемоглобин, г/л	134,03±1,8	142,8±3,1	134,9±1,7	128,8±2,2
Лейкоциты, $x10^{9}$/л	6,31±0,16	7,3±0,3	6,8±0,16	7,3±0,07
Эозинофилы, %	1,51±0,17	3,9±0,8	1,38±0,3	1,2±0,1
Палочкоядерные нейтрофилы, %	1,54±0,17	1,75±0,5	0,65±0,1	0,2±0,09
Сегментоядерные нейтрофилы, %	51,6±1,6	49,3±2,8	40,4±0,8	37,6±0,6
Лимфоциты, %	26,3±0,7	39,4±2,5	26,4±0,7	25,3±0,6
Моноциты, %	3,7±0,6	4,5±0,5	3,6±0,3	2,8±0,17

СОЭ, мм/час	9,3±0,5	13,3±1,7	10,8±0,5	11,2±0,5
Тромбоциты, $x10^9$/л	252,4±6,2	254,0±13,1	254,4±8,3	232,2±10,2

В таблице 2 представлены показатели биохимических анализов крови, которые также были в пределах нормальных величин во всех исследованных группах больных.

Таблица 2

Показатели биохимического анализа крови у исследованных групп пациентов (M+m)

Показатели	**ГЭРБ (n=79)**	**АГ (n=24)**	**АГ, сочетанная с ГЭРБ (n=57)**	**Здоровые добровольцы (n=20)**
АСТ, U/L	21,7±1,1	18,8±1,6	23,5±1,7	13,2±0,9
АЛТ, U/L	20,1±0,9	19,9±2,7	21,8±1,28	12,9±0,9
Билирубин, мкмоль/л	10±0,4	9,8±0,7	10,5±0,4	11,9±0,6
Амилаза, U/L	56,3±3,1	67,5±2,5	62,4±2,3	64,9±2,9
Щелочная фосфатаза, U/L	170,3±6,6	94±5	146,3±6,1	186±12,1
Сахар, ммоль/л	4,6±0,1	5,3±0,32	4,5±0,09	5,3±0,13
Фибриноген, мг/мл	3±0,06	3,1±0,1	3±0,06	3,3±0,1
ПТИ, %	91,5±0,97	92,9±1,3	92,4±1,1	84,2±1,8
Мочевина, ммоль/л	5,9±0,2	4,8±0,3	6,3±0,2	7,3±0,09
Креатинин, мкмоль/л	85,2±1,9	79,2±3	90,6±2,2	76,5±2,3
Калий, ммоль/л	3,9±0,04	3,8±0,05	4±0,02	4,1±0,03
Холестерин,	4,4±0,09	4,1±0,2	4,5±0,12	3,7±0,14

ммоль/л				
Триглицериды, ммоль/л	1,3±0,09	1,3±0,13	1,3±0,05	1,27±0,05
ЛПВП	1,9±0,06	1,23±0,11	2,1±0,07	2,25±0,06
ЛПНП	1,6±0,1	2,25±0,17	1,7±0,1	1,27±0,04
Мочевая кислота,U/L	105,5±4	118,9±8,9	117±8,6	103,2±1,6

Примечание: АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; ПТИ – протромбиновый индекс; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ЛННП – липопротеины низкой плотности.

2.2. Методы исследования больных

Всем больным и здоровым лицам, помимо лабораторных исследований (общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, общий анализ кала), проводились инструментальные исследования: электрокардиография, рентгеноскопия легких, эзофагогастродуоденоскопия, ЭхоКГ, холтеровское-мониторирование ЭКГ, СМАД.

На каждого больного заполнялась индивидуальная карта обследования. Все исследования проводились в первые три дня пребывания больных в стационаре. В группах больных АГ в сочетании с ГЭРБ исследования проводились до и после лечения.

2.2.1. Эзофагогастродуоденоскопия

Эзофагогастродуденоскопию выполняли с использованием гибкого эзофагогастродуоденоскопа производства Olympus GIF type Q 40, Япония.

Исследования проводили утром натощак после ингаляционной анестезии ротовой полости 10% раствором лидокаина. Осматривалась СО пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки на всем протяжении (наличие в ней патологических изменений). Определялось наличие патологических изменений: отек и гиперемия слизистых, атрофия слизистых, наличие эрозий и язв, недостаточности привратника и кардии, грыжи ПОД, ДГР. У пациентов с АГ, сочетанной с ГЭРБ, производился прицельный забор не менее 5 биоптатов из СО-

дистального отдела пищевода на 2-3 см выше условной циркулярной линии, соединяющей проксимальные концы складок желудка.

2.2.2. Гистологическое морфометрическое исследование биопсийного материала

Биопсийные кусочки со слизистой оболочки пищевода фиксировали в нейтральном 8% формалине. Проводку биопсийного материала проводили в следующей последовательности: спирты возрастающей крепости (70%-96%-100%), 100% спирт с хлороформом, чистый хлороформ, парафин, затем - заливка в парафино-восковый блок.

Гистологические исследования биоптатов СО пищевода проводили в лаборатории БУ ХМАО-ЮГРЫ «Кондинская районная больница» (врач патологоанатом Смирных Г.А.), на кафедре гистологии ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России (зав. кафедрой профессор Бакуев М.М.) и на кафедре патологической анатомии ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России (зав. кафедрой профессор Шахназаров А.М.). Для гистологического и морфометрического исследований парафиновосковые срезы толщиной 4-5 мкм. окрашивали гематоксилином и эозином. Гистологическое и морфометрическое исследование препаратов со СО пищевода проводили с использованием микроскопа EVOS XL Core, производства Thermo Fisher Scientific при увеличении х 400.

С целью морфометрического подсчета клеточных элементов СО пищевода подсчитывали количество клеток в одном поле зрения и переводили их в количественный состав в 1мм^3. Для этого пользовались следующей формулой:

$$X = \frac{\text{Количество клеток в поле зрения} \times 1\ \text{мм}^3}{S\ \text{поля зрения}}$$

(где S - площадь поля зрения =0,159 мм^3)

2.2.3. Электрокардиография

ЭКГ осуществляли на трехканальном электрокардиографе Cardiovit AT-101 (SCHILLERAG, Швейцария) по общепринятой методике в 12 отведениях. ЭКГ записывали при скорости движения бумажной ленты 50 мм/с.

2.2.4. Холтеровское мониторирование электрокардиограммы

Холтеровское мониторирование ЭКГ проводили на ХМЭКГ -Incart 04/4000 (Санкт-Петербург). Пациенты вели дневник самоконтроля. Оценивались общая длительность эпизодов ишемии миокарда (в минутах), число и длительность эпизодов болевой и безболевой ишемии, динамика ЧСС, средние значения депрессии сегмента RS-T (мм), количество экстрасистол в час, наличие пароксизмов наджелудочковой тахикардии и фибрилляции предсердий и их среднесуточная продолжительность, эпизоды нарушений проводимости сердца.

2.2.5. Суточное мониторирование артериального давления

Исследование проводилось с помощью аппарата МнСДП-1фирмы «BPLab» осциллометрическим способом (Н.Новгород). Измерения проводились каждые 15 минут днем и каждые 30 минут ночью (за ночное время принимался промежуток с 23.00ч. до 7.00ч.). Пациенты в течение суток самостоятельно вели «Дневник СМАД». Анализировались следующие показатели: средние значения систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) в течение суток, максимальные и минимальные значения АД и ЧСС, суточный индекс (степень ночного снижения показателей САД и ДАД), вариабельность АД, среднее пульсовое АД.

2.2.6. Эхокардиография

ЭхоКГ-исследование проводили с помощью ультразвукового аппарата Philips iE33 XMatrix. Измерения ЭхоКГ показателей проводили согласно рекомендаций Американского комитета экспертов по ЭхоКГ.

Определялись: масса миокарда (ММ) левого желудочка (ЛЖ), г. (по формуле: ММЛЖ=0.8х(1.04х(МЖП+КДР+ЗС ЛЖ)^3-КДР^3)+0.6); индекс ММ (ИММ) ЛЖ (отношение ММЛЖ к площади поверхности тела, г/м^2); толщина задней стенки (ТЗС) ЛЖ, мм.; толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП), мм.; индекс относительной толщины стенок (ИОТ) ЛЖ (отношение

ТМЖП и задней стенки к поперечному размеру полости желудочка в конце диастолы (КДР): H/D=(ТМЖП+ТЗСЛЖ)/КДР)).

Изучались показатели систолической и диастолической функций сердца. Определялись следующие показатели систолической функции сердца: конечно-диастолический размер (КДР) ЛЖ, мм. (расстояние между межжелудочковой перегородкой и задней стенкой ЛЖ во время диастолы); конечно-систолический размер (КСР) ЛЖ, мм. (расстояние между межжелудочковой перегородкой и задней стенкой ЛЖ во время систолы); конечно-диастолический объем (КДО) ЛЖ, мл.; конечно-систолический объем (КСО) ЛЖ, мл.; конечный диастолический индекс (КДИ) ЛЖ, мл/м^2 и конечный систолический индекс (КСИ) ЛЖ, мл/м^2 (определяли с помощью модифицированного алгоритма Симпсона путем перерасчета на единицу площади поверхности тела); ударный объем (УО) ЛЖ, мл. (определяли по формуле: КДОЛЖ – КСОЛЖ); ударный индекс (УИ) ЛЖ (отношение УО к площади поверхности тела, мл/м^2); фракция выброса (ФВ) ЛЖ, % (отношение УО к КДО ЛЖ); минутный объем (МО) л/мин. (определялся по формуле УОхЧСС в одну минуту); сердечный индекс (СИ), л/мин/м^2 (отношение МО к площади поверхности тела); степень укорочения переднезаднего размера (ΔS%) ЛЖ (вычисляли по формуле: КДР ЛЖ–КСР ЛЖ/КДР ЛЖ х100%)).

Определялись также: диастолический размер правого желудочка (ДР ПЖ), мм; конечный диастолический размер (КДР) левого предсердия, мм.; индекс сферичности (ИС) (отношение поперечного размера ЛЖ к его длинной оси: ИС=КДР/продольный размер ЛЖ); систолический миокардиальный стресс (МС) ЛЖ, дин/см (вычисляли по формуле: МС сист.=0,334 х систолическое АД (САД) х КСР (ТЗС ЛЖс х (1+ТЗСЛЖс/КСР)); общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), дин с/см^5 (рассчитывали из общепринятой формулы Пуазейля):

$$\text{ОПСС} = \frac{\text{АДср} - \text{ППДср}}{\text{МО}} 79920,$$ где ППДср - среднее давление в правом предсердии; МО - минутный объем сердца, мл/мин; 79920 - коэффици-

ент перевода мм рт.ст. в единицы системы СГС; АДср - среднединамическое давление в плечевой артерии, мм рт.ст.:

$$АДср = \frac{диастолическое\ АД + пульсовое\ АД}{3}$$

Определялись следующие показатели диастолической функции сердца: MV DT, мс. (время замедления раннего диастолического наполнения); MV IVRT, мс. (время изоволюмического расслабления ЛЖ); показательЕ, м/с (пиковая скорость раннего наполнения); показатель А, м/с (пиковая скорость позднего наполнения); Е/А (отношение максимальных скоростей раннего и позднего наполнения).

2.3. Статистическая обработка результатов исследования

Статистическая обработка результатов исследований проводилась с использованием статистических пакетов программ Microsoft Excel и Biostat. Определялись: средняя арифметическая (М) и ошибка средней арифметической (+m). Достоверность различий определялась при параметрическом распределении - с помощью критерия Стьюдента (t), при непараметрическом - с помощью критерия Манна-Уитни. Различия считались значимыми при $P<0,05$. Для выявления связи между анализируемыми признаками рассчитывался коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

ГЛАВА 3. МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕСОСТОЯНИЕ ПИЩЕВОДА У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ

С целью изучения морфофункционального состояния пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки обследовано 136 пациентов, среди которых 79 пациентов с изолированно протекающей ГЭРБ и 57 - с АГ, сочетанной с ГЭРБ.

3.1. Клинико – эндоскопическое состояние пищевода у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

Частота эзофагеальных симптомов у исследованных пациентов представлена в таблице 3.

Таблица 3

Частота выявления эзофагеальных симптомов у исследованных групп пациентов (n,%)

Характер симптомов	ГЭРБ (n=79)		АГ, сочетанная с ГЭРБ (n=57)	
	N	%	n	%
Изжога	66	83,5	53	92,9
Дневная	12	15,1	8	14
Ночная	35	44,3	27	47,4
Дневная и ночная	19	24,1	18	31,6
Отрыжка,	43	54,4	32	56,1
в том числе кислым	21	26,5	15	26,3
Горечь во рту	29	36,7	25	43,9
Срыгивание пищи кислым и желчью	18	22,7	17	29,8
Затруднение прохождения пищи по пищеводу	4	5,1	5	8,7
Тошнота	11	13,9	9	15,8
Рвота	6	7,6	5	8,7
Одинофагия	2	2,5	2	3,5

Изжога выявлялась у 83,5%, отрыжка - у 54,4% (в том числе кислым – у 26,5%), горечь во рту - у 36,7% пациентов с ГЭРБ. Реже выявлялись срыгива-

ние - у 22,7%, затруднение прохождения пищи по пищеводу - у 5,1%, тошнота - у 13,9%, рвота - у 7,6%, одинофагия - у 2,5% пациентовс ГЭРБ.

Однако чаще эзофагеальные симптомы ГЭРБ встречались у пациентов с АГ, сочетанной с ГЭРБ. Так, изжога выявлялась у 92,9%, отрыжка - у 56,1% (в том числе кислым – у 26,3%), горечь во рту - у 43,9%, срыгивание - у 29,8%, затруднение прохождения пищи по пищеводу - у 8,7%, тошнота - у 15,8%, рвота - у 8,7% и одинофагия у 3,5% пациентов с АГ, сочетанной с ГЭРБ.

При сравнении с пациентами с изолированно протекающей ГЭРБ эзофагеальные симптомы были более выражены у пациентов с АГ, сочетанной с ГЭРБ. Выраженность основных эзофагеальных симптомов ГЭРБ у исследованных пациентов представлена на рисунке 1.

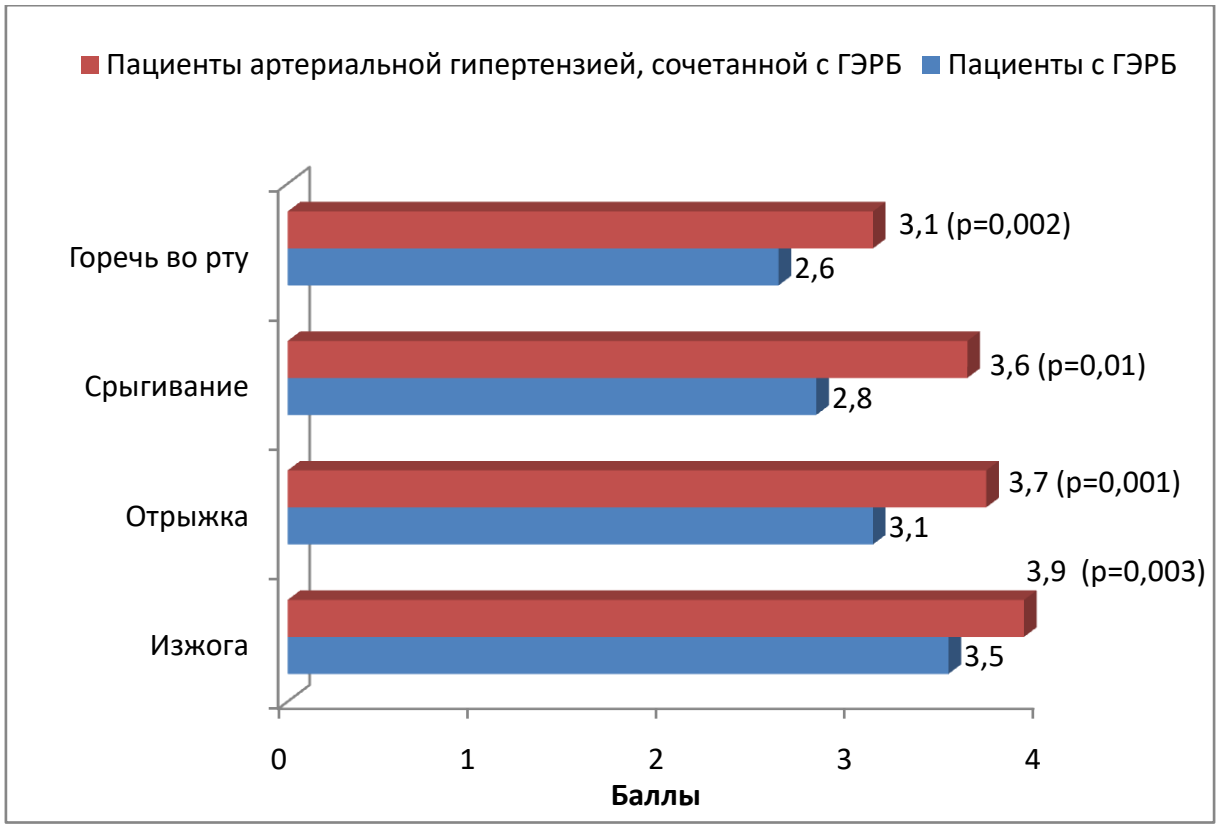


Рис. 1. Выраженность основных эзофагеальных симптомов у исследованных групп пациентов по 5-балльной шкале Likert.

В группе пациентов с АГ, сочетанной с ГЭРБ, выраженность изжоги соответствовала 3,9± 0,11 баллам по шкале Likert (у пациентов с ГЭРБ - 3,5± 0,11;

p=0,003), отрыжки – 3,7± 0,2 баллам (у пациентов с ГЭРБ - 3,1± 0,19; p=0,001), срыгивания – 3,6± 0,17 баллам (у пациентов с ГЭРБ – 2,8± 0,26; p=0,01) и горечи во рту – 3,1 ±0,12 баллам (у пациентов с ГЭРБ – 2,6± 0,16; p=0,08).

На рисунке 2 представлены данные эзофагогастродуоденоскопии, проведенные у исследованных групп пациентов.

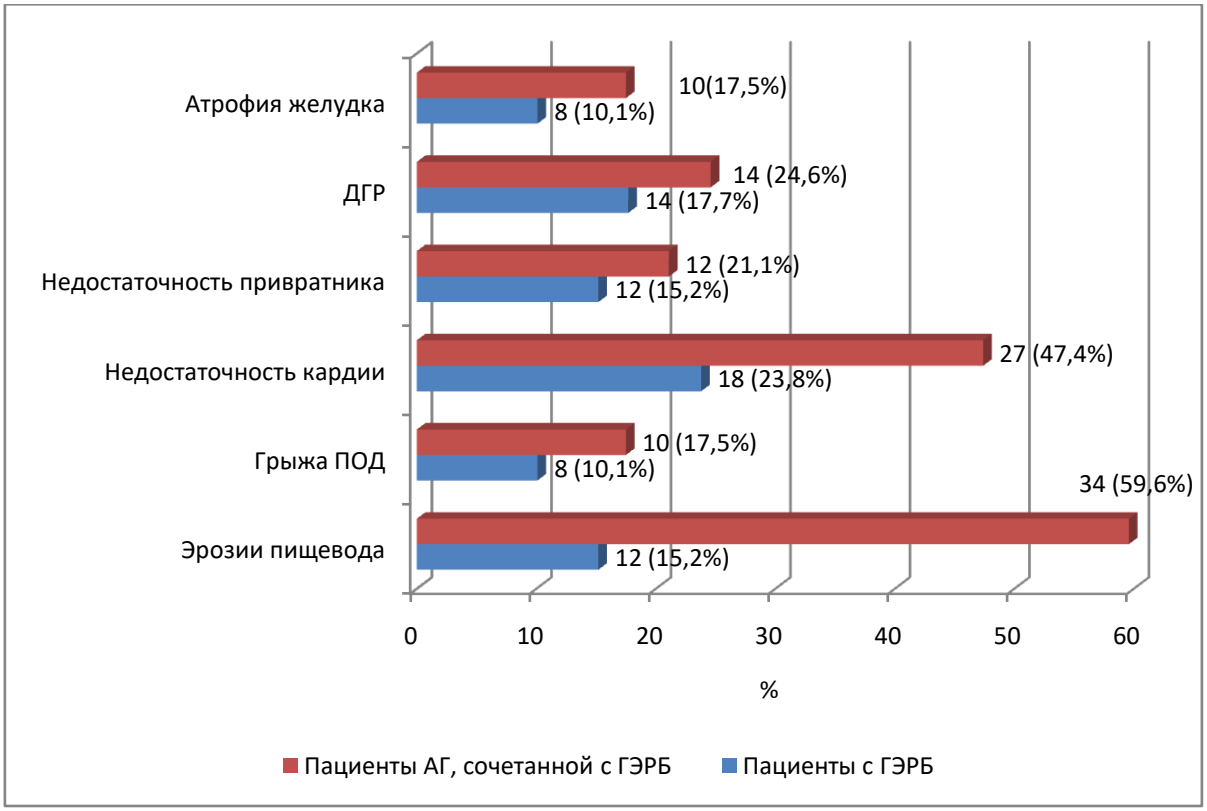


Рис. 2. Частота и характер патологических изменений эзофагогастродуоденальной зоны по данным эзофагогастродуоденоскопии у исследованных групп пациентов

Как показали проведенные исследования, у пациентов с АГ, сочетанной с ГЭРБ, в сравнении с пациентами с изолированно протекающей ГЭРБ, увеличивается частота поражения СО эзофагогастродуоденальной зоны. Гиперемия дистального отдела пищевода выявлялась у всех исследованных групп пациентов. Гиперемия желудка встречалась у 45 (78,9%) пациентов с АГ, сочетанной с ГЭРБ, и у 39 (49,4%) пациентов с изолированно протекающей ГЭРБ. Ги-

перемия двенадцатиперстной кишки встречалась у 38 (66,7%) и 25 (31,6%) пациентов соответственно. Отечность СО пищевода выявлялась у 17 (29,8%) пациентов с АГ, сочетанной с ГЭРБ, и у 11 (13,9%) пациентов с изолированно протекающей ГЭРБ. Отечность желудка выявлялась у 24 (42,1%) и 22 (27,8%) пациентов соответственно, двенадцатиперстной кишки - у 22 (38,6%) и 16 (20,3%) пациентов соответственно.

У 34 (59,6%) пациентов с АГ, сочетанной с ГЭРБ, встречались эрозии пищевода, при этом у 22 (38,6%) выявлялись отдельные несливающиеся эрозии и у 12 (21%) – сливающиеся. У пациентов с изолированно протекающей ГЭРБ эрозии пищевода встречались у 12 (15,2%) пациентов, из них у 8 (10,1%) – отдельные несливающиеся и у 4 (5,1%) – сливающиеся эрозии.

Таким образом, проведенные исследования показали, что у 75 (94,9%) пациентов с изолированно протекающей ГЭРБ выявлялась ГЭРБ I степени и у 4 (5,1%) – II степени. В группе же пациентов с АГ, сочетанной с ГЭРБ, у 45 (78,9 %) пациентов выявлялась ГЭРБ I степени и у 12 (21,1%) - II степени.

Грыжа ПОД выявлялась у 10 (17,5%) пациентов с АГ, сочетанной с ГЭРБ, и у 8 (10,1%) - с изолированно протекающей ГЭРБ. Недостаточность кардиального отдела пищевода выявлялась – у 27 (47,4%) и 18 (23,8%), недостаточность привратника – у 12 (21,1%) и 12 (15,2%), ДГР – у 14 (24,6%) и 14 (17,7%) пациентов соответственно. Атрофия СО желудка выявлялась у 10 (17,5%) пациентов с АГ, сочетанной с ГЭРБ, из них у 3 (5,2%) имела место диффузная атрофия СО желудка и у 7 (12,3%) – очаговая атрофия. У пациентов же с изолированно протекающей ГЭРБ атрофия СО желудка выявлялась у 8 (10,1%), из них у 2 (2,5%) имела место диффузная атрофия СО желудка и у 6 (7,6%) – очаговая атрофия.

3.2. Гистологическая и морфометрическая характеристика слизистой оболочки пищевода у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

По данным Хомерики С.Г. основными морфологическими признаками ГЭРБ являются: гиперплазия клеток базального слоя эпителия; удлинение сосочков; воспалительная инфильтрация эпителия и собственной пластинки; расширение межклеточных пространств; наличие баллонных клеток; расширение сосудов сосочков; акантоз; гипер- и паракератоз [13].

Гистологическое исследование СО пищевода проведено нами 18 пациентам с АГ, сочетанной с ГЭРБ (11 мужчин и 7 женщин, средний возраст – 48,7±5,1), из них 9 пациентов с АГ 1 стадии и 9 пациентов с АГ 2 стадии (по классификации ВОЗ). При этом у всех пациентов с АГ 1 стадии имелась ГЭРБ 1 степени. У пациентов с АГ 2 стадии 6 пациентов были с ГЭРБ II степени и 3 – с ГЭРБ I степени по классификации Savary-Miller (1978г).

При гистологическом исследовании в биоптатах со слизистой оболочки пищевода у пациентов с АГ, сочетанной с ГЭРБ, выявлялись эпителиальные пласты неравномерной толщины с участками пролиферации, атрофии и вакуольной дистрофии шиповатого слоя с расширением межклеточных пространств многослойного плоского эпителия с очагами разрушения межклеточных стыков. В базальном слое выявлялась пролиферативная активность клеток с очагами акантоза в собственном слое и наличием единичных фигур митоза. В собственной пластинке под базальным слоем отмечалась умеренно выраженная лимфоцитарная инфильтрация с примесью плазмоцитов, нейтрофилов, эозинофилов, а также пролиферация фибробластов с умеренно выраженным разрастанием коллагеновых волокон, ангиогенезом с гиперемией капилляров. Наблюдались единичные случаи с полипозным хроническим продуктивным гастроэзофагитом с акантозом плоского эпителия, с эрозивным хроническим гастроэзофагитом. В краевых зонах дефекта были обнаружены акантотические

разрастания плоского эпителия. В эпителиальном пласте и в собственном слое среди лимфоплазмацитарных инфильтратов выявлялись нейтрофилы и эозинофилы, свидетельствующие об активности гастрита и эзофагита (рис. 3-13).

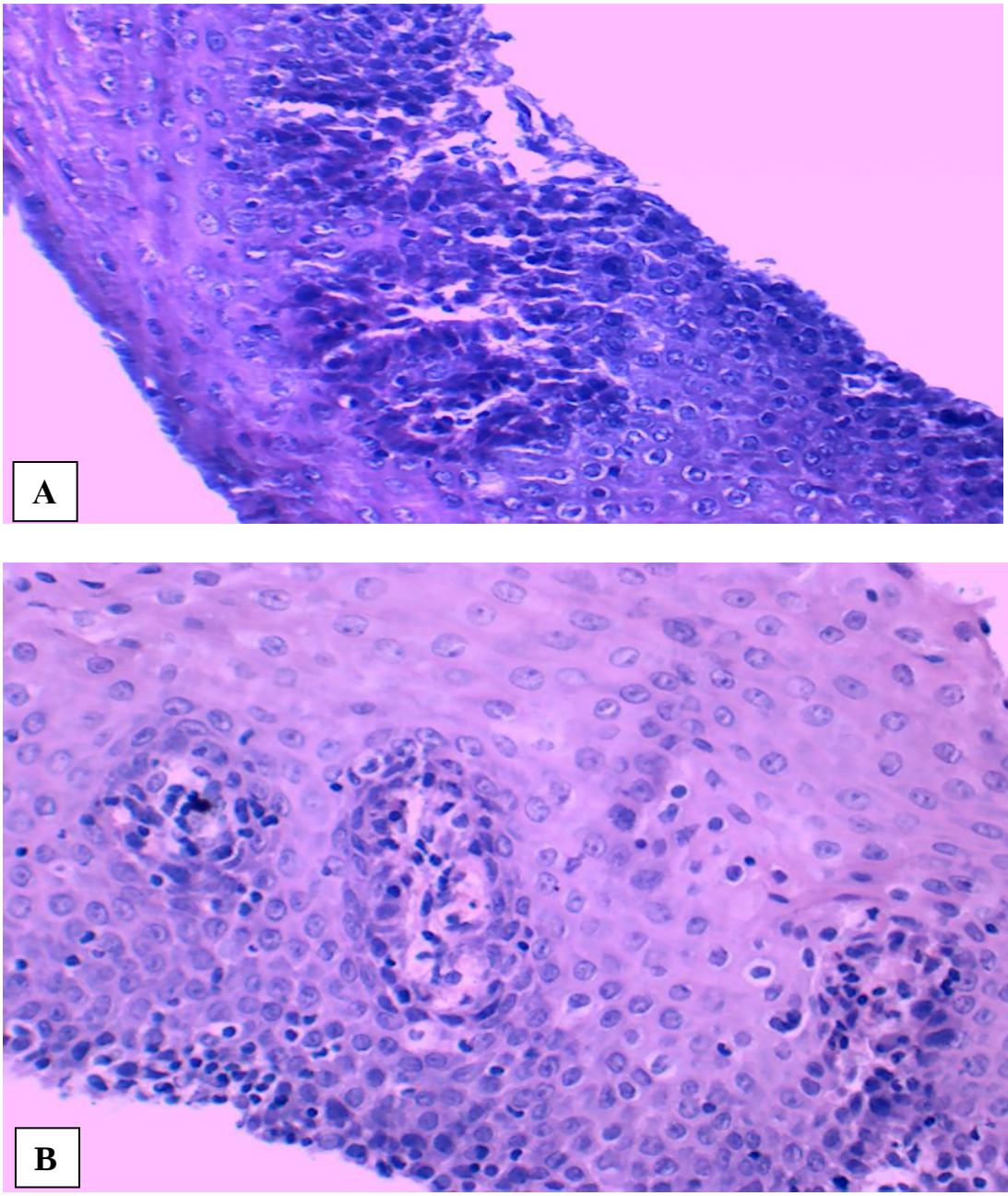


Рис. 3. Слизистая оболочка пищевода больной М., 50 лет с гипертонической болезнью I степени, 1 стадии, риск II, ХСН (0), сочетанной с ГЭРБ I степени. Умеренная инфильтрация СО пищевода. Умеренно выраженная лимфоцитарно-нейтрофильная инфильтрация базального слоя в сочетании с гипоплазией и атрофией покровного многослойного плоского эпителия. Эзофагит базальный. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение х 400.

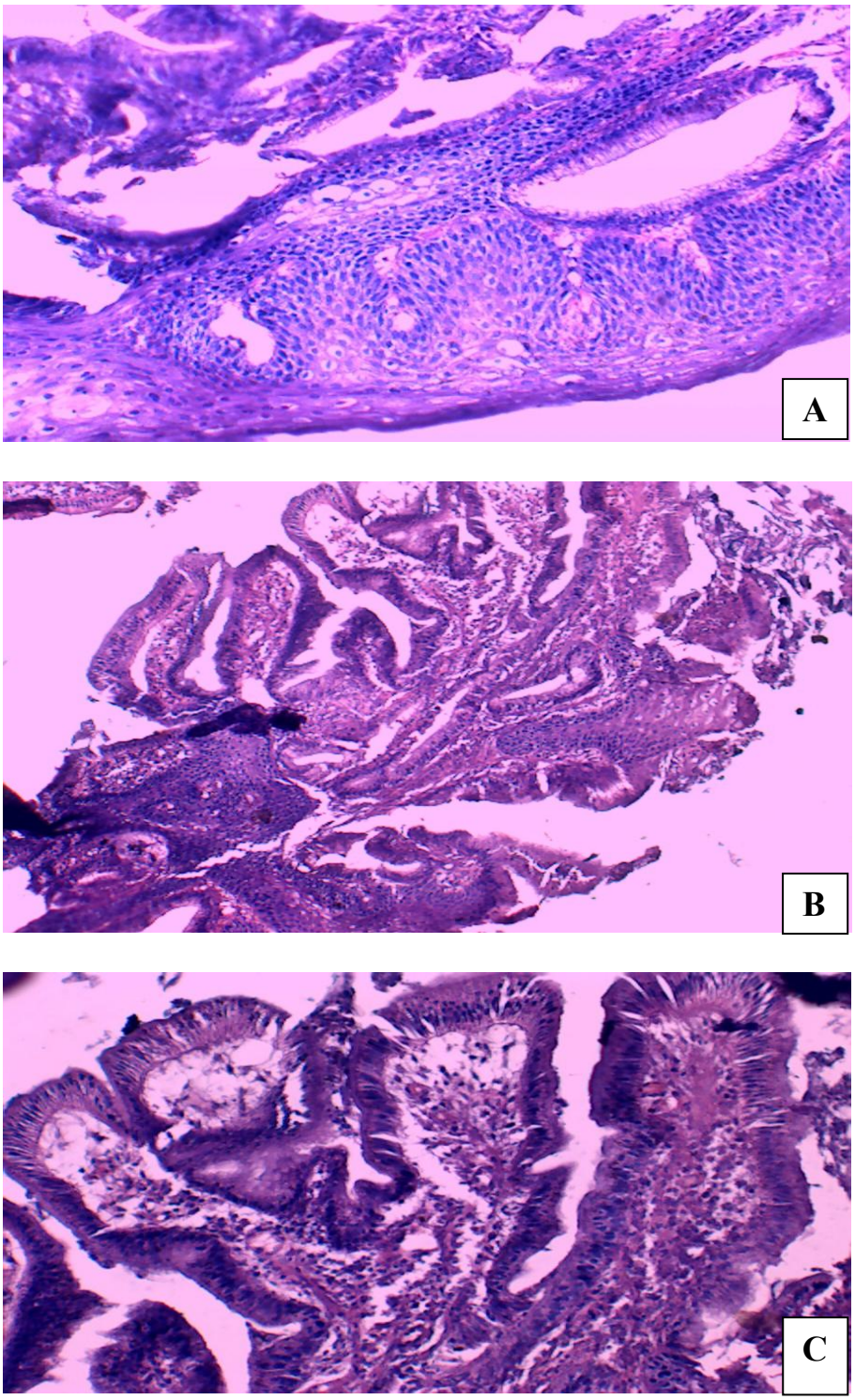


Рис. 4. Слизистая оболочка больного Л, 58 лет с гипертонической болезнью I степени, 2 стадии, риск II. ХСН 0, сочетанной с ГЭРБ II степени. Дуоденогастральный рефлюкс. Хронический гастродуоденит, обострение. Хронический продуктивный гастроэзофагит с лимфоплазмацитарной инфильтрацией собственного слоя и формированием полипа в кардиальном отделе с одновременным акантозом плоского эпителия и инвазией желез под плоскоэпителиальным покровом.
Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение: рисунки А и Б х 200, С х 400.

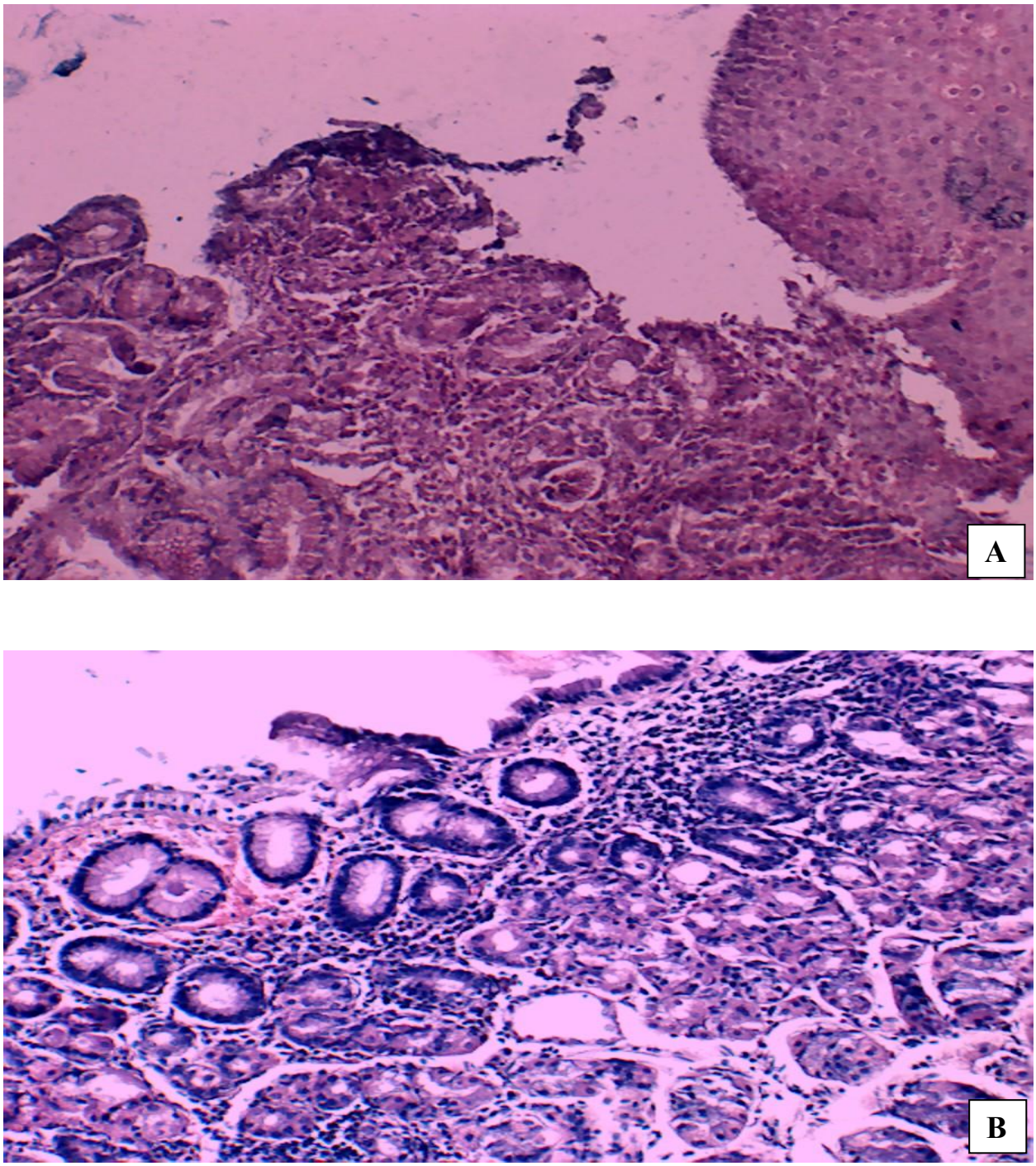


Рис. 5. Слизистая оболочка больного В, 57 лет с гипертонической болезнью I степени, 2 стадии, риск II, ХСН 0, сочетанной с ГЭРБ II степени. Дуодено-гастральный рефлюкс. Хронический гастрит, обострение.
Кардиальный желудочно-пищеводный отдел с инфильтрацией лимфоцитами с примесью плазмоцитов, нейтрофилов и эрозивным дефектом слизистой оболочки пищевода. Увеличение х 400.

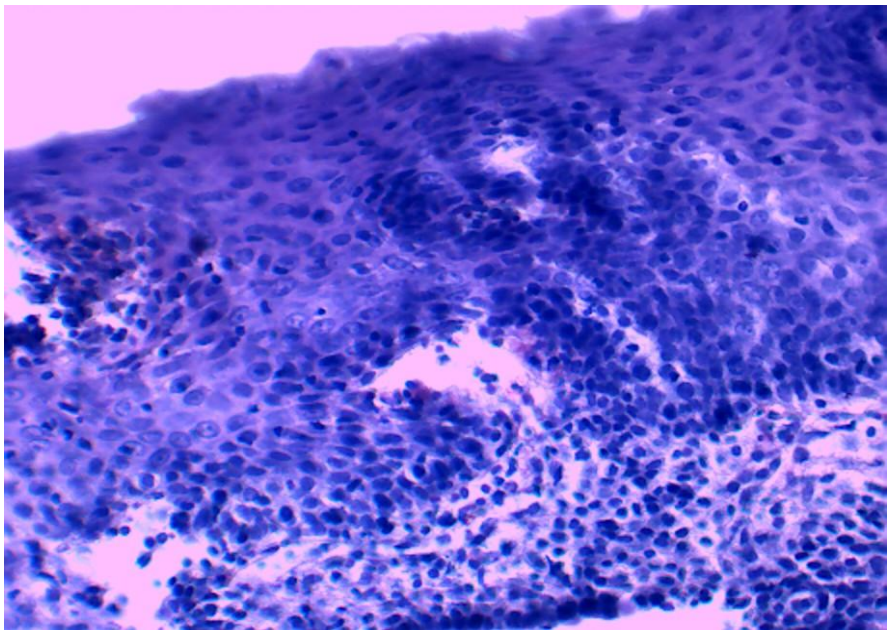


Рис. 6. Слизистая оболочка больной М., 58 лет с гипертонической болезнью II степени, 2 стадии, риск III, ХСН 0, сочетанной с ГЭРБ II степени. Хронический гастрит, обострение.
Хронический продуктивный эзофагит с лимфоцитарной инфильтрацией субэпителиального слоя с фибробластической трансформацией, а также инвазией отдельных лимфоцитов между плоским эпителием атрофического покровного слоя. Увеличение х 400.

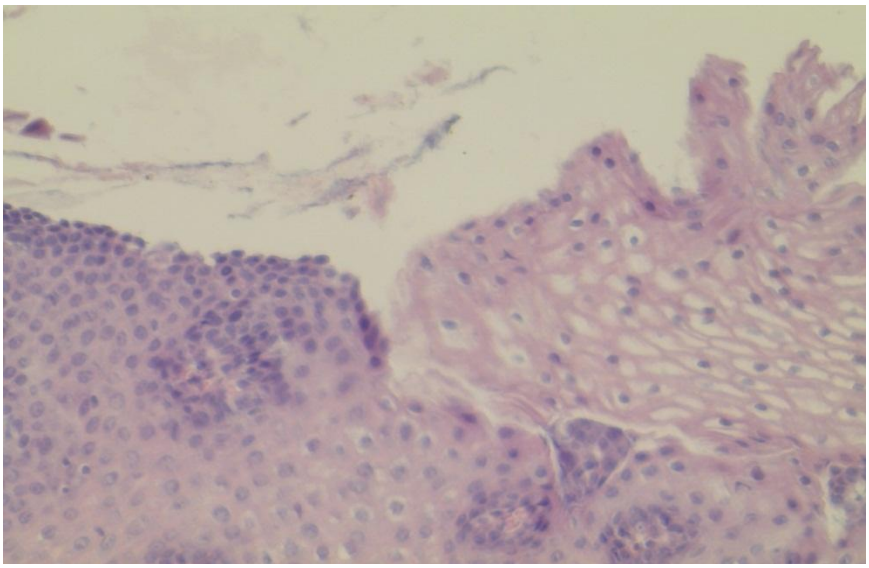


Рис. 7. Слизистая оболочка пищевода больной М., 58 лет с гипертонической болезнью II степени, 2 стадии, риск III, ХСН 0, сочетанной с ГЭРБ II степени. Хронический гастрит, обострение.
Акантоз. Тяжи многослойного плоского эпителия, проникающие в собственную пластинку. Расширение межклеточных пространств, расширение сосудов сосочков. Увеличение х 400.

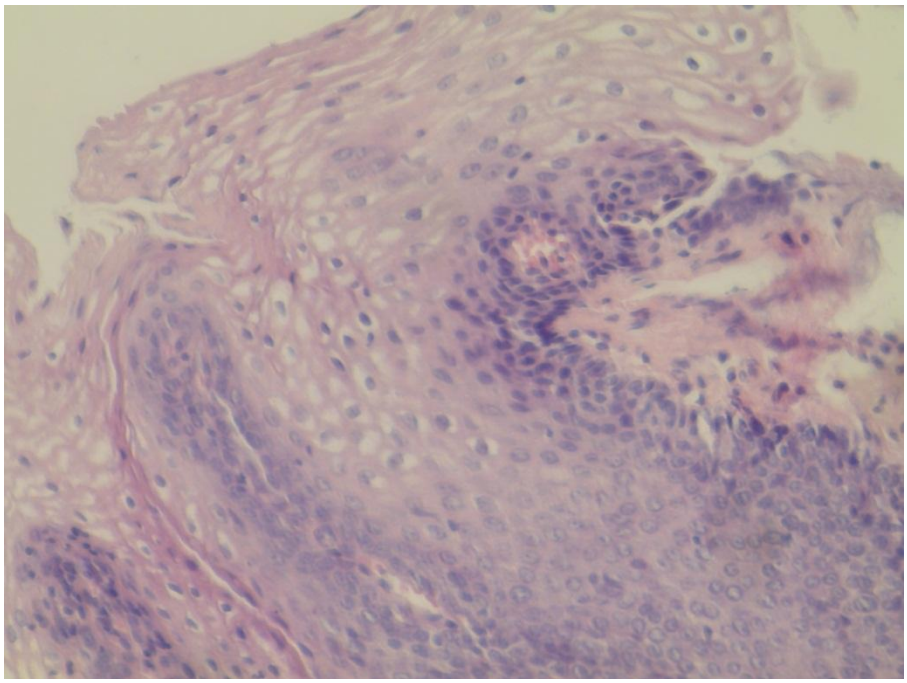


Рис. 8. Слизистая оболочка пищевода больной М., 58 лет с гипертонической болезнью II степени, 2 стадии, риск III, ХСН 0, сочетанной с ГЭРБ II степени. Хронический гастрит, обострение.
Акантоз. Дилатация сосудов и эритроцитарный сладж. Увеличение х 400.

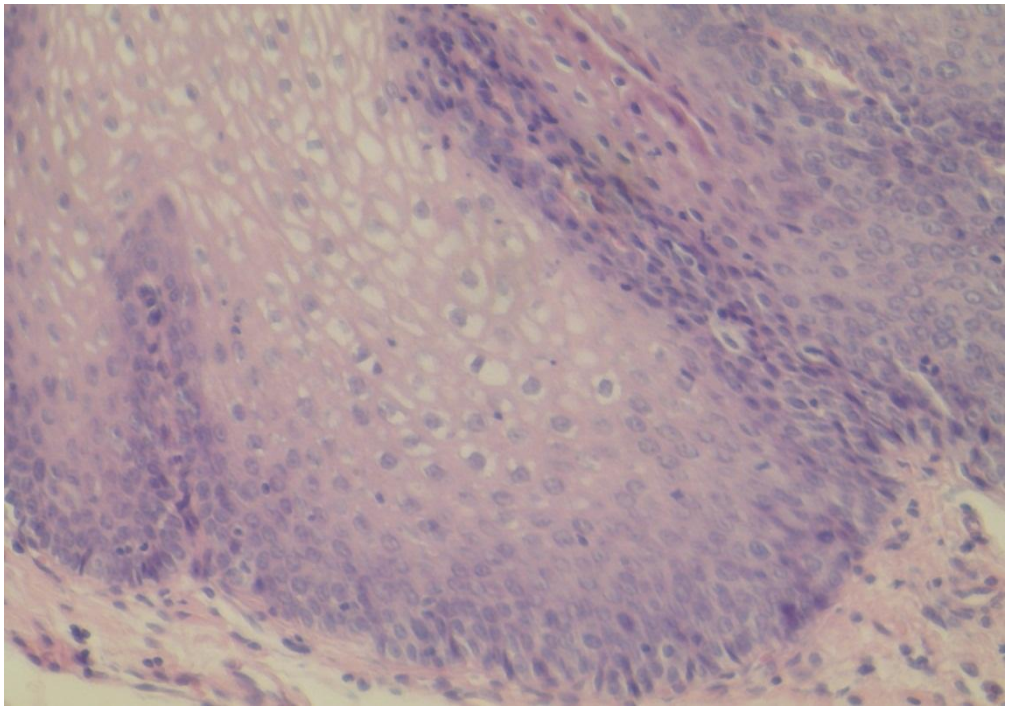


Рис. 9. Слизистая оболочка пищевода больного В, 57 лет с гипертонической болезнью II степени, 2 стадии, риск III, ХСН 0, сочетанной с ГЭРБ II степени. Дуодено-гастральный рефлюкс. Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. Хронический гастрит, обострение.
Балонные клетки в эпителии пищевода. Увеличение х 400.

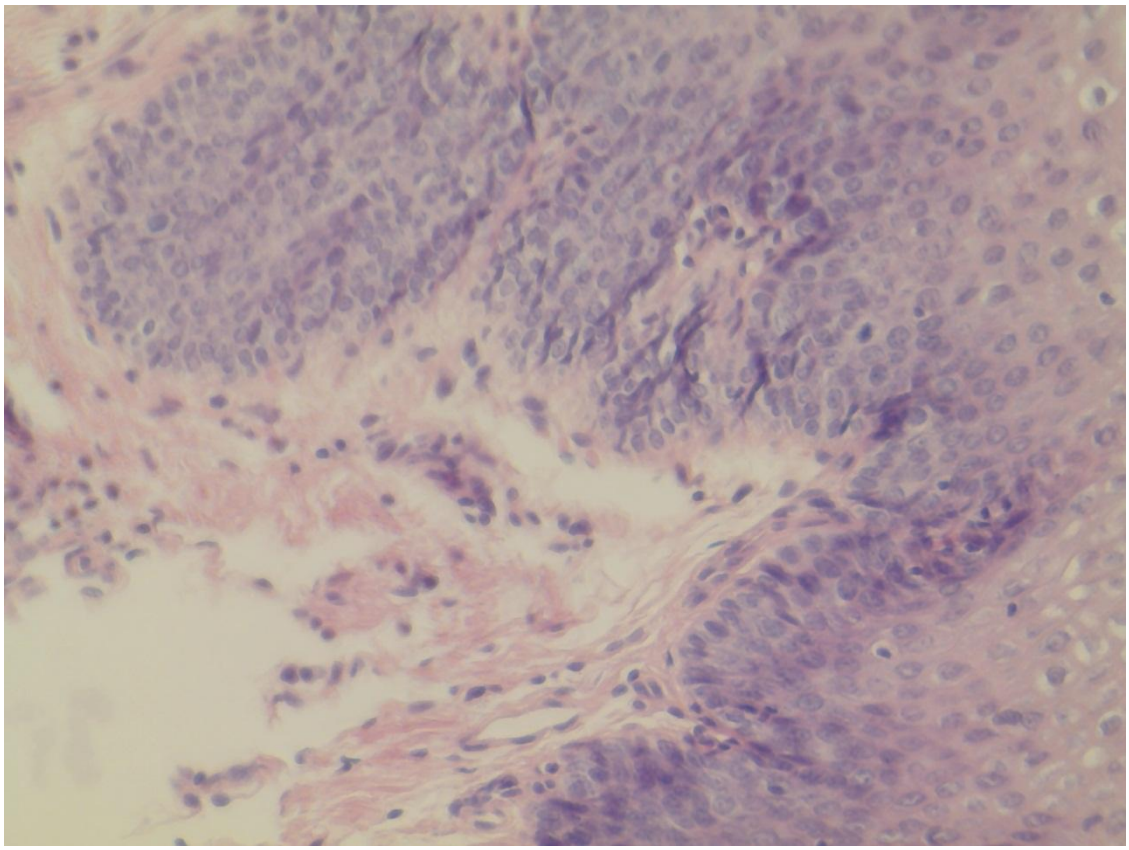


Рис. 10. Слизистая оболочка пищевода больного В, 57 лет с гипертонической болезнью II степени, 2 стадии, риск III, ХСН 0, сочетанной с ГЭРБ II степени. Дуодено-гастральный рефлюкс. Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. Хронический гастрит, обострение.
Гиперплазия клеток базального слоя, пролиферация эпителия.
Увеличение х 400.

Характер инфильтрации СО пищевода зависел от степени и стадии артериальной гипертензии (рисунки 11-12). При этом у пациентов с 1 стадией артериальной гипертензии выявлялась очаговая инфильтрация клеточными элементами. Преимущественно в составе клеточного инфильтрата выялялись нейтрофилы и лимфоциты, реже – эозинофилы (рисунок 11). У пациентов со 2 стадией артериальной гипертензии отмечалась обильная диффузная инфильтрация СО пищевода. В составе клеточного инфильтрата пищевода находили преимущественно нейтрофилы и лимфоциты. Реже выявлялись эозинофилы (рисунок 12).

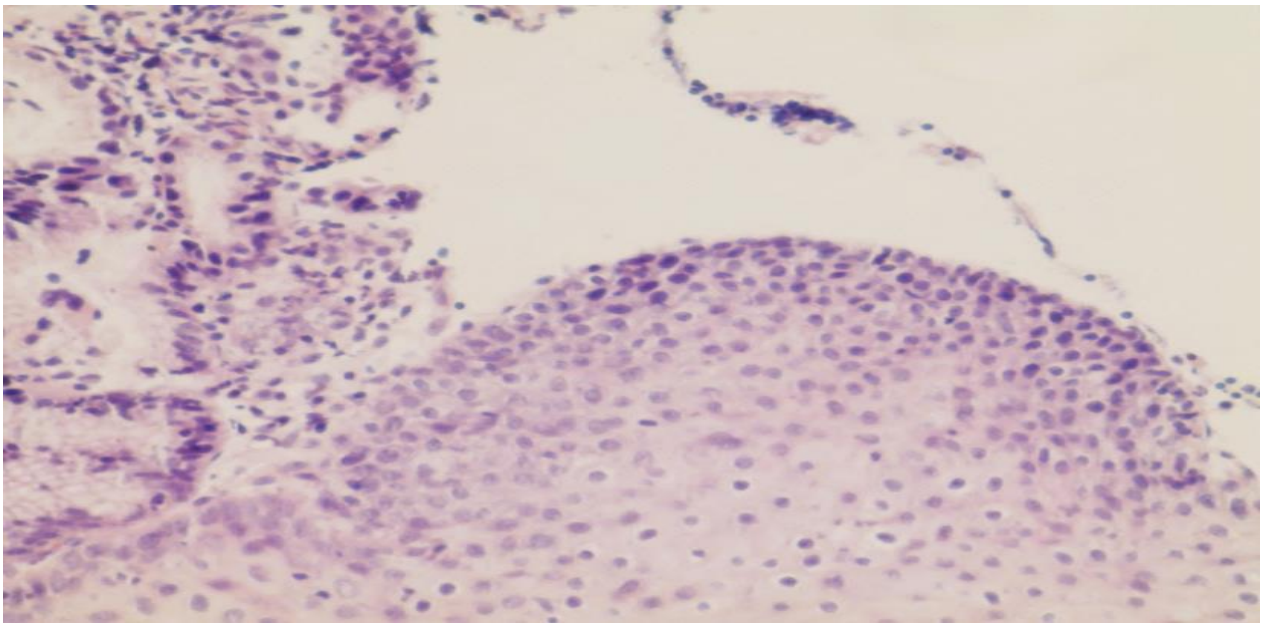


Рис. 11. Слизистая оболочка пищевода пациента Д, 38 летс гипертонической болезнью I степени, 1 стадии, риск I. ХСН (0), сочетанной с ГЭРБ I ст. Умеренная инфильтрация СО пищевода. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение х 400.

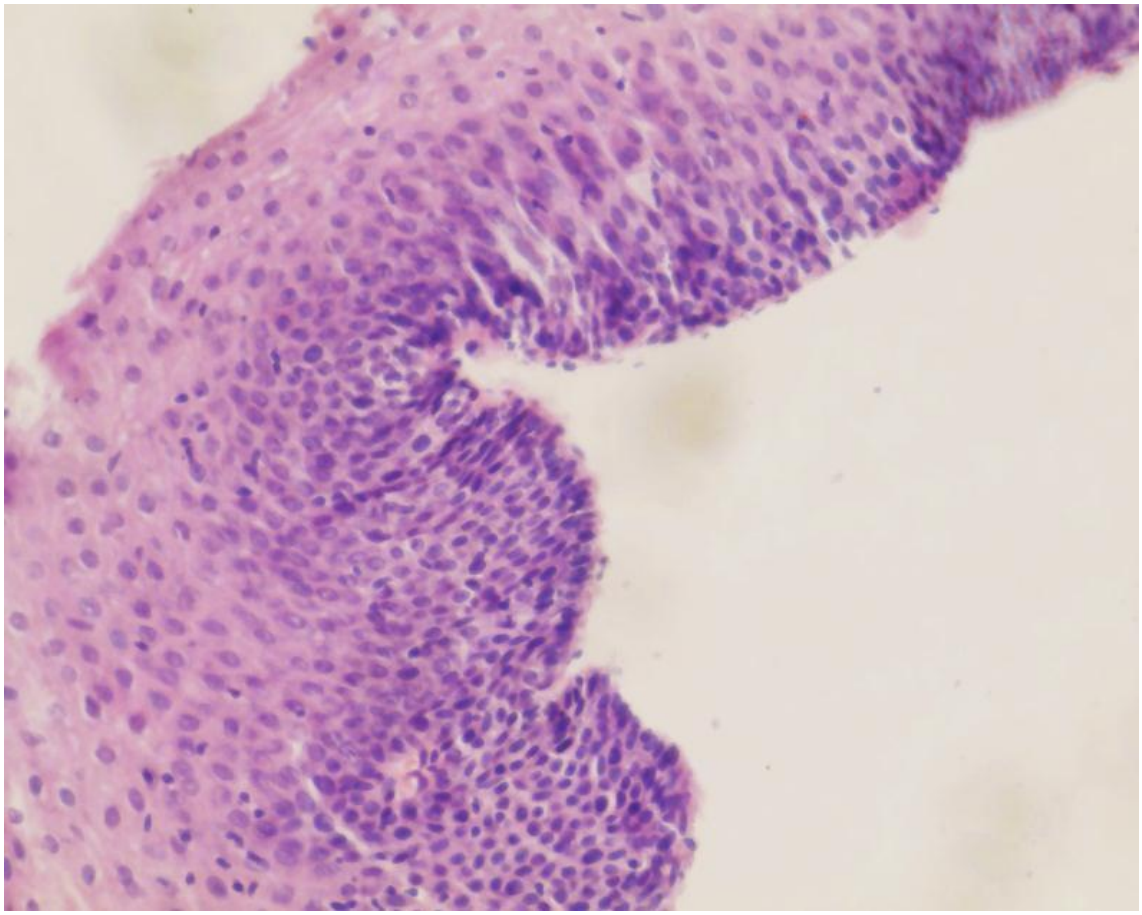


Рис. 12. Слизистая оболочка пищевода пациента Б, 54 лет с гипертонической болезнью II степени, 2 стадии, риск III. ХСН (0), сочетанной с ГЭРБ II ст. Переход пищевода в желудок. Обильная инфильтрация СО пищевода. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение х 400.

В таблице 4 представлен клеточный состав СО пищевода у пациентов с АГ, сочетанной с ГЭРБ.

Таблица 4

Клеточный состав слизистой оболочки пищевода у пациентов с АГ, сочетанной с ГЭРБ (n=18)

Показатели	АГ I степени 1 стадии (n=9)		АГ II степени 2 стадии (n=9)	
	Абсолютное количество в 1мм^3 (M±m)	95% ДИ (от и до)	Абсолютное количество в 1мм^3 (M±m)	95% ДИ (от и до)
Нейтрофилы	67±5,3	56,4-77,6	447±34,6*	377,8-516,1
Лимфоциты	28,4±2,9	22,7-34,2	107,3±4,6*	98,1-116,6
Эозинофилы	13,4±0,9	11,6-15,2	39±1,2*	36,5-41,4

Примечание: ДИ-доверительный интервал; *- P<0,001 в сравнении с пациентами с АГ I степени, 1 стадии.

Как видно из таблицы 4, клеточный инфильтрат СО пищевода у пациентов с АГ, сочетанной с ГЭРБ, был представлен нейтрофилами, лимфоцитами и эозинофилами. В клеточном инфильтрате преимущественно выявлялись нейтрофилы и лимфоциты, реже выявлялись эозинофилы. При этом имелась связь количества клеточных элементов со степенью и стадией АГ. Наибольшее количество клеточных элементов выявлялось у пациентов со II степенью и 2 стадией АГ. Так, у пациентов с АГ II степени и 2 стадии абсолютное количество в 1 мм^3 нейтрофилов составило 447±34,6 (против 67±5,3 – у пациентов с АГ I степени и I стадии, p<0,001). Абсолютное количество лимфоцитов в 1 мм^3 у пациентов с АГ II степени и 2 стадии составило 107,3±4,6 (против - 28,4±2,9 у пациентов с АГ I степени и I стадии, p<0,001). Абсолютное количество эозинофилов в 1 мм^3 у пациентов с АГ II степени и 2 стадии составило 39±1,3 (против - 13,4±0,9 у пациентов с АГ I степени и 1 стадии, p<0,001).

ГЛАВА 4. КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Клинико-функционального состояния ССС изучено у 180 человек: 92 мужчин и 88 женщин. Среди них: 79 пациентов с ГЭРБ, 24 пациента с АГ, 57 пациентов с АГ, сочетанной с ГЭРБ, и 20 здоровых добровольцев.

4.1. Клиническая оценка состояния сердечно-сосудистой системы у исследованных групп пациентов

На рисунке 13 представлены кардиальные нарушения, которые выявлялись у обследованных пациентов.

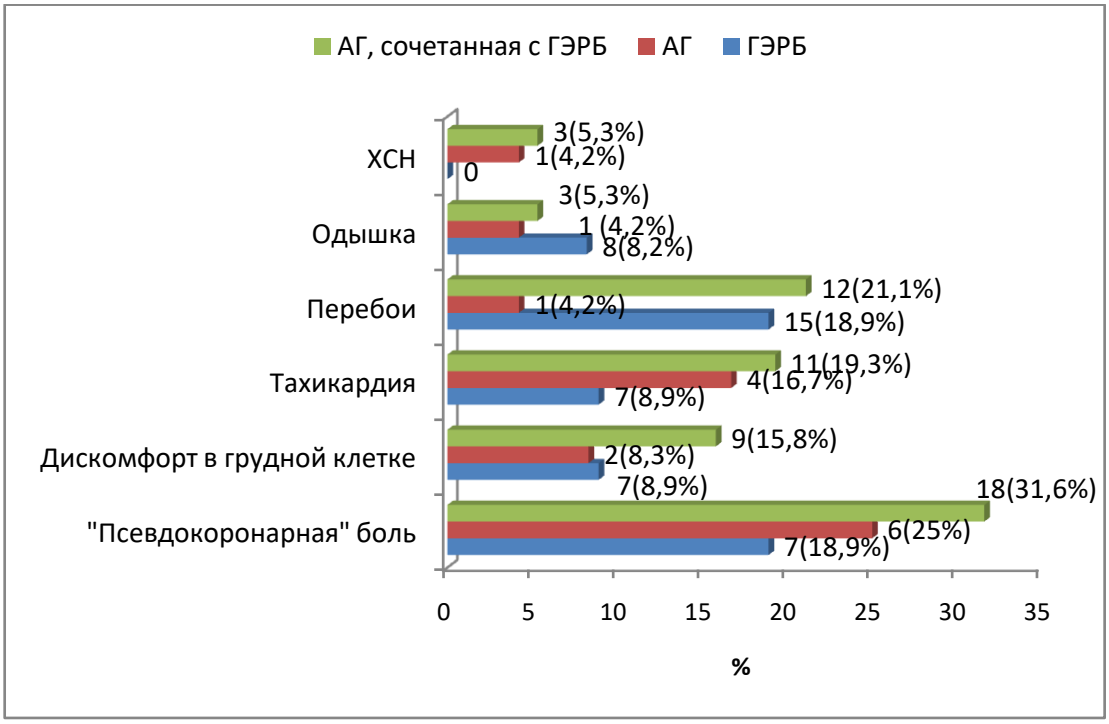


Рис. 13. Частота выявленных кардиальных нарушений у исследованных групп пациентов (абс.ч., %).

Примечание: ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Чаще симптомы нарушений ССС встречались у пациентов с АГ, сочетанной с ГЭРБ. При этом псевдокоронарные боли встречались у 31,6% пациентов

с АГ, сочетанной с ГЭРБ, у 25% - с АГ и у 18,9% - с ГЭРБ. Псевдокоронарные боли у пациентов с ГЭРБ и АГ, сочетанной с ГЭРБ, появлялись при ситуациях, провоцирующих ГЭР: приеме пищи (особенно кислой пищи), переедании, физической нагрузке, наклонах вперед и горизонтальном положении тела. Отсутствовала характерная для стенокардии иррадиация. Длительность болей была более 30 минут и длилась у некоторых пациентов до нескольких часов. Реже беспокоили кратковременные боли, продолжительностью до 30 секунд. Боли успокаивались или исчезали после приема антисекреторных ЛС и антацидов.

Чувство дискомфорта в грудной клетке выявлялось у 15,8% пациентов с АГ, сочетанной с ГЭРБ, у 8,3% - с АГ и у 8,9% - с ГЭРБ. Перебои в работе сердца выявлялись – у 21,1%, 4,2% и 18,9%, тахикардия – у 19,3%, 16,7% и 8,9%, одышка - у 5,3%, 4,2% и 8,2% пациентов соответственно.

4.2. Электрокардиографическая оценка состояния сердца у исследованных групп пациентов

У всех исследованных пациентов изучались ЭКГ-изменения основных функций миокарда и при этом были выявлены нарушения автоматизма, возбудимости, проводимости и реполяризации ЛЖ.

На рисунке 14 представлены нарушения автоматизма, выявленные у обследованных пациентов по данным ЭКГ.

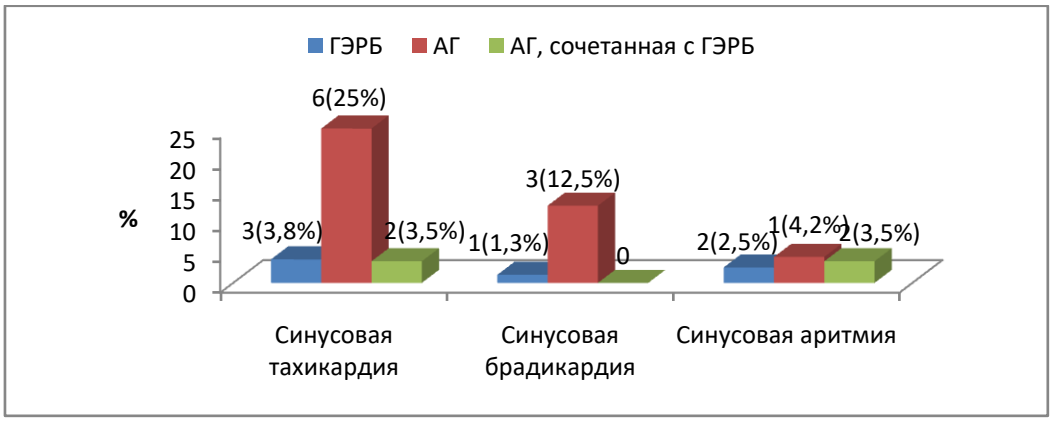


Рис. 14. Нарушения автоматизма, выявленные у обследованных групп пациентов по данным ЭКГ (абс.ч., %)

Нарушения автоматизма выявлялись у 6 (7,6%) пациентов с ГЭРБ, 10 (41,7%) – с АГ и у 4 (7%) - с АГ, сочетанной с ГЭРБ (рисунок 14). На рисунке 15 представлены нарушения проводимости, выявленные у обследованных пациентов по данным ЭКГ.

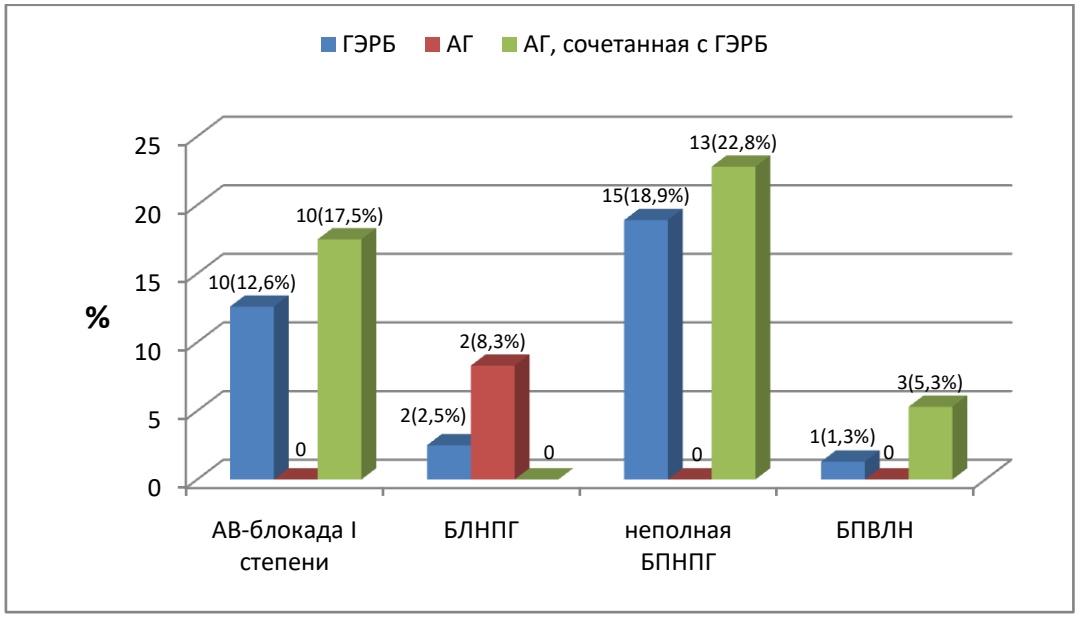


Рис. 15. Нарушения проводимости, выявленные у обследованных групп пациентов по данным ЭКГ (абс.ч., %)
Примечание: АВ-блокада – атриовентрикулярная блокада; БЛНПГ – блокада левой ножки п. Гиса; БПНПГ - блокада правой ножки п. Гиса; БПВЛН – блокада передней ветви левой ножки п. Гиса.

Нарушения проводимости выявлялись у 28 (35,4%) пациентов с ГЭРБ, у 2 (8,3%) – с АГ и у 26 (45,6%) - с АГ, сочетанной с ГЭРБ (рисунок 15).Чаще нарушения проводимости встречались у пациентов с АГ, сочетанной с ГЭРБ, и с ГЭРБ. Неполная блокада правой ножки п. Гиса выявлялась у 22,8% пациентов с АГ, сочетанной с ГЭРБ, и у 18,9% - с ГЭРБ, атриовентрикулярная блокада I степени - у 17,5% пациентов с АГ, сочетанной с ГЭРБ, и у 12,6% - с ГЭРБ. Реже выявлялись: блокада левой ножки п. Гиса (у 2,5% пациентов с ГЭРБ и у 8,3% с АГ) и блокада передней ветви левой ножки п. Гиса (у 5,3% пациентов с АГ, сочетанной с ГЭРБ, и у 1,3% - с ГЭРБ).

На рисунке 16 представлены нарушения возбудимости, выявленные у обследованных пациентов по данным ЭКГ.

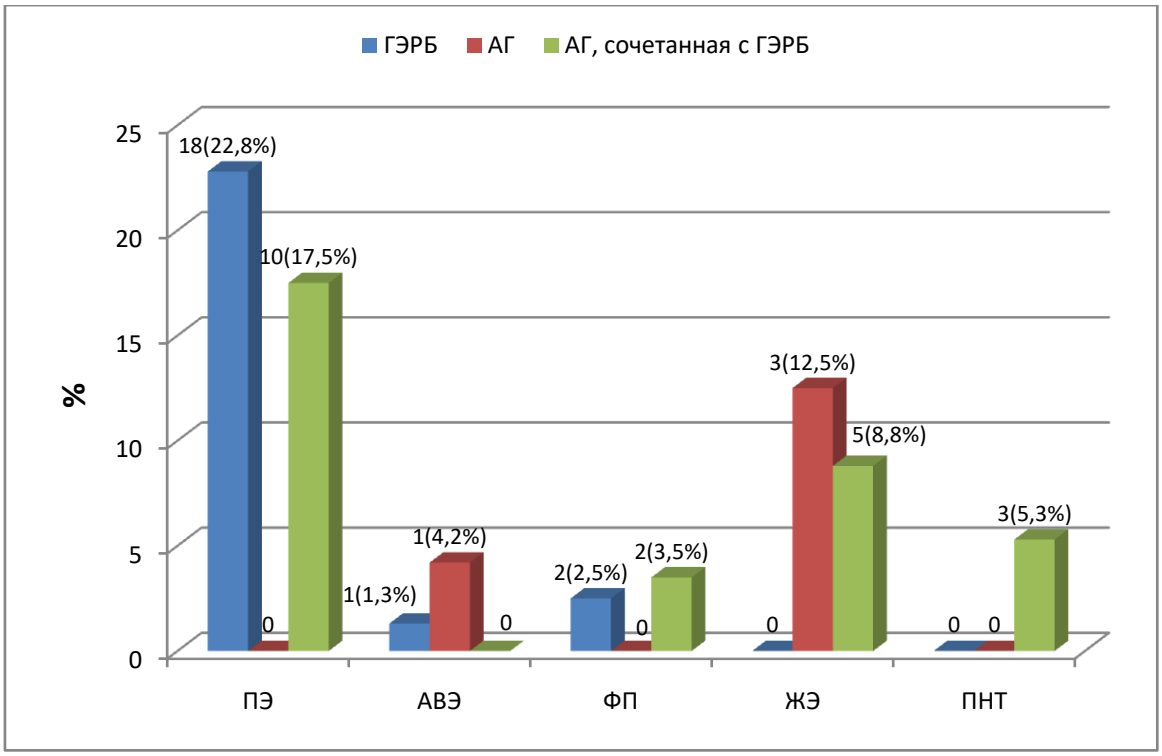


Рис. 16. Нарушения возбудимости, выявленные у обследованных групп пациентов по данным ЭКГ (абс.ч., %)
Примечание: ПЭ-предсердная экстрасистолия, АВЭ – атриовентрикулярная экстрасистолия, ФП – фибрилляция предсердий, ЖЭ – желудочковая экстрасистолия, ПНТ – пароксизмальная наджелудочковая тахикардия

Как видно из рисунка 16, нарушения возбудимости преимущественно выявлялись у пациентов с АГ, сочетанной с ГЭРБ, и с ГЭРБ, реже - у пациентов с АГ. Так, нарушения возбудимости выявлялись у 21 (26,6%) пациента с ГЭРБ, у 5 (20,8%) – с АГ и у 20 (35,1%) с АГ, сочетанной с ГЭРБ (рисунок 16). При этом чаще выявлялась предсердная (у 22,8% пациентов с ГЭРБ и у 17,5% - с АГ, сочетанной с ГЭРБ) и желудочковая экстрасистолия (у 12,5% пациентов с АГ и у 8,8 – с АГ, сочетанной с ГЭРБ). Реже встречались: атриовентрикулярная экстрасистолия (у 1,3% пациентов с ГЭРБ и у 4,2% с АГ), фибрилляция предсердий (у 2,5% пациентов с ГЭРБ и у 3,5% с АГ, сочетанной с ГЭРБ), пароксизмальная наджелудочковая тахикардия (у 5,3% с АГ, сочетанной с ГЭРБ).

На рисунке 17 представлены нарушения реполяризации, выявленные у обследованных пациентов по данным ЭКГ.

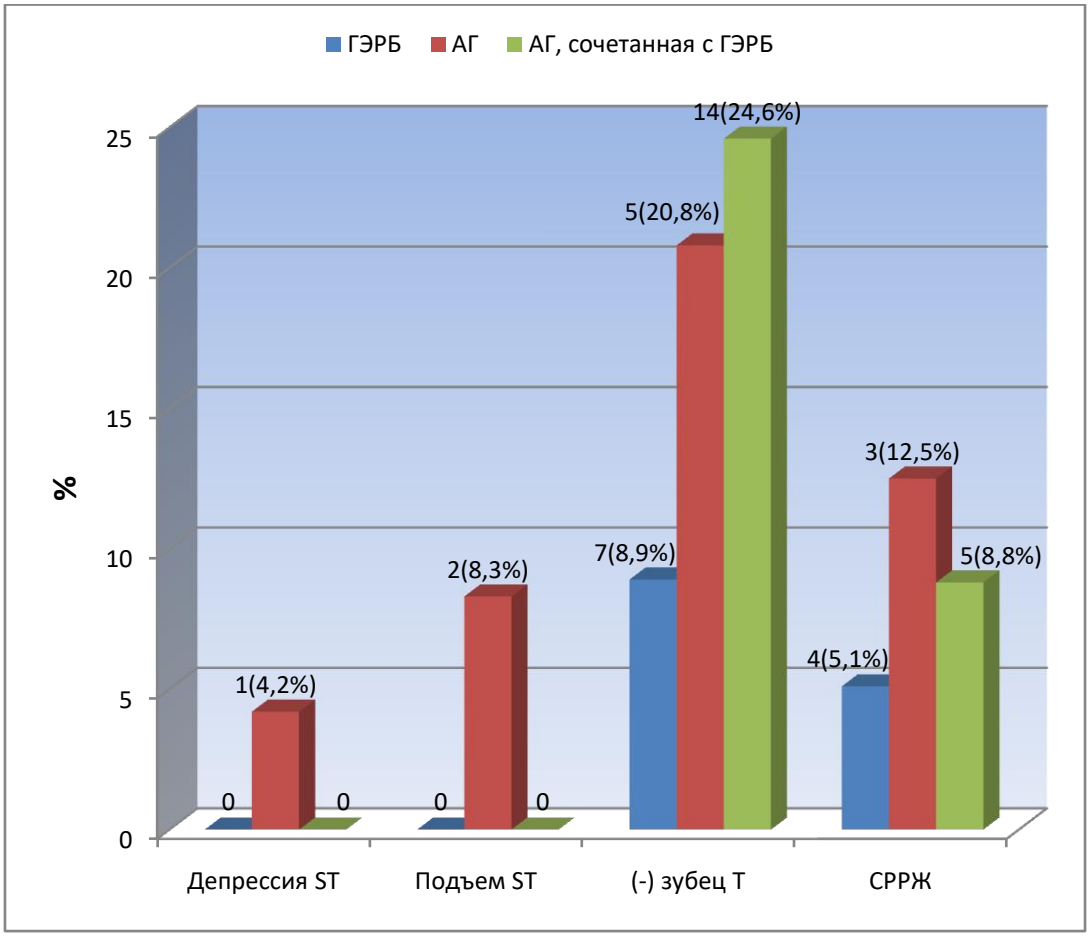


Рис. 17. Нарушение реполяризации миокарда у исследованных групп пациентов по данным ЭКГ (абс.ч., %)
Примечание: СРРЖ – синдром ранней реполяризации желудочков

Нарушения реполяризации выявлялись у 11 (13,9%) пациентов с ГЭРБ, 11 (45,8%) – с АГ и у 19 (33,3%) - с АГ, сочетанной с ГЭРБ (рисунок 17).

При этом у 20,8% пациентов с АГ находили отрицательный зубец Т (в III стандартном отведении), у 12,5% - синдром ранней реполяризации желудочков, у 8,3% - подъем сегмента ST (во II стандартном отведении менее 0.5 мм) и у 4,2% - депрессию сегмента ST (косовосходящая менее 0.2 мм в III стандартном отведении). У 24,6% пациентов с АГ, сочетанной с ГЭРБ, находили отрицательный зубец Т (в III стандартном отведении) и у 8,8% - синдром ранней реполяризации желудочков. У 8,9% пациентов с ГЭРБ выявлялся отрицательный зубец Т (в III стандартном отведении) и у 5,1% пациентов - синдром ранней реполяризации желудочков.

4.3. Результаты холтеровского мониторирования электрокардиограммы у исследованных пациентов

Результаты эпизодов нарушения реполяризации миокарда по данным холтеровского мониторирования ЭКГ у исследованных пациентов представлены на рисунке 18.

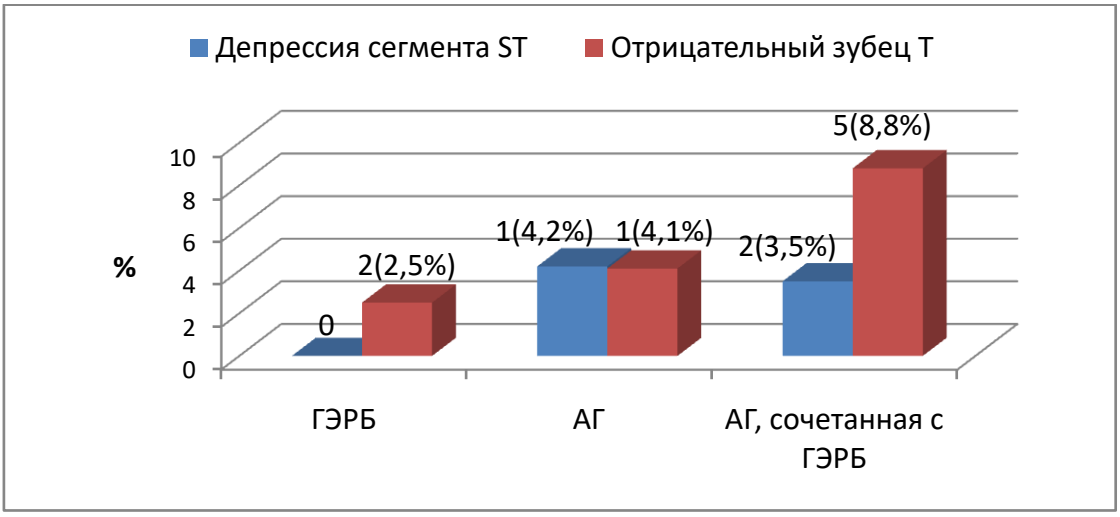


Рис. 18. Характеристика эпизодов нарушения реполяризации миокарда по данным суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру у исследованных (абс.ч., %)

Как видно из представленных данных, отрицательный зубец T (в III стандартном отведении) был выявлен у 2,5% пациентов с ГЭРБ, у 4,1% - с АГ и у 8,8% - с АГ, сочетанной с ГЭРБ. У 4,2% пациентов с АГ и у 3,5% пациентов с АГ, сочетанной с ГЭРБ, выявлялась депрессия сегмента ST (косо-восходящая менее 0.2 мм в III стандартном отведении). Эпизодов болевой и безболевой ишемии миокарда у исследованных пациентов выявлено не было.

Показатели суточных колебаний ЧСС в дневные и ночные часы у обследованных пациентов представлены на рисунках 19-20.

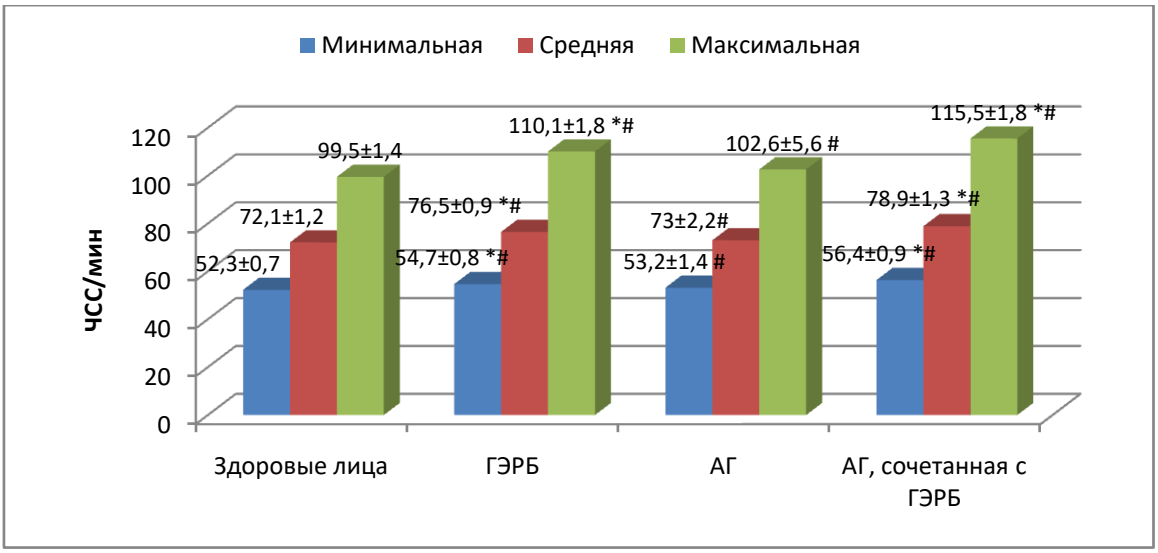


Рис.19. Суточные колебания ЧСС у исследованных пациентов в дневное время по данным холтеровского мониторирования
Примечание: *-P<0,05 в сравнении со здоровыми лицами,
#- P<0,05 в сравнении с ночными показателями

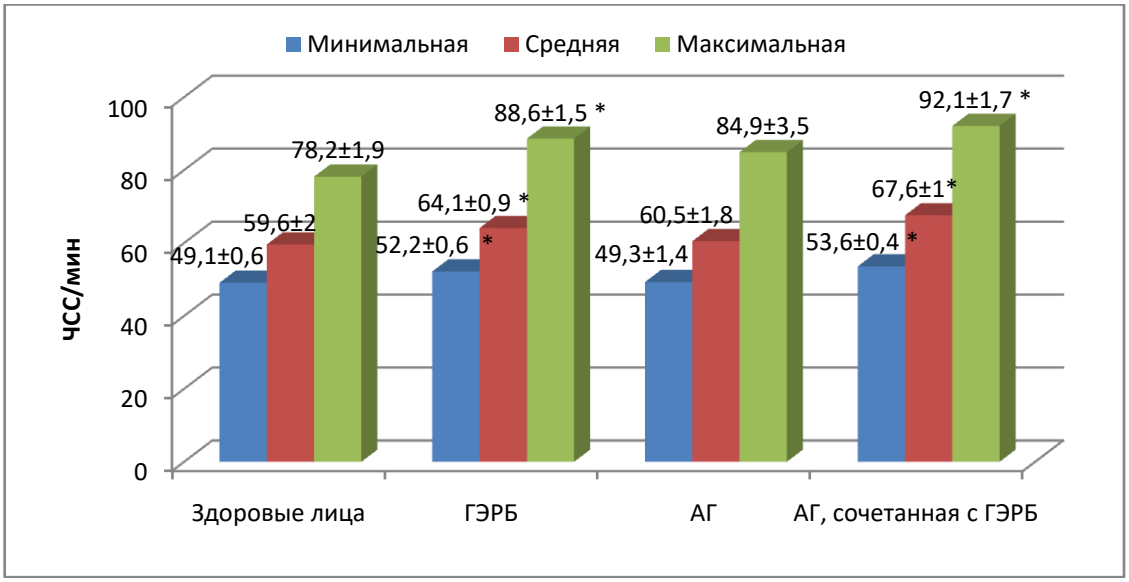


Рис. 20. Суточные колебания ЧСС у исследованных пациентов в ночное время по данным холтеровского мониторирования
Примечание: *-P<0,05 в сравнении со здоровыми лицами

Как видно из представленных данных, показатели суточных колебаний ЧСС как в дневные, так и ночные часы, были достоверно выше в группах больных с ГЭРБ и АГ, сочетанной с ГЭРБ. Однако наибольшие значения этих показателей были выявлены у пациентов с АГ, сочетанной с ГЭРБ.

Нарушения возбудимости по данным холтеровского мониторирования ЭКГ преимущественно выявлялись у пациентов с АГ, сочетанной с ГЭРБ, и с ГЭРБ, реже - у пациентов с АГ. При этом чаще встречались предсердные и желудочковые экстрасистолы. Преимущественно предсердная и желудочковая экстрасистолия выявлялась у пациентов с АГ, сочетаннойс ГЭРБ, и с ГЭРБ, реже – у пациентов с АГ. Так, предсердная экстрасистолия выявлялась у 51 (89,5%) пациента с АГ, сочетанной с ГЭРБ (с частотой 7,3±0,6 в час), у 42 (53,2%) – с ГЭРБ (с частотой 10±0,8 в час) и у7 (29,2%) – с АГ (с частотой 4,1±1,4 в час).

Желудочковая экстрасистолия выявлялась у 49 (85,9%) пациентов с АГ, сочетанной с ГЭРБ (с частотой 5,9±0,8 в час), у 39 (49,4%) – с ГЭРБ (с частотой 6,4±1,1 в час) и у 15 (62,5%) – с АГ (с частотой 9,1±1,7 в час).

Атриовентрикулярная экстрасистолия чаще выявлялась у пациентов с АГ и с АГ, сочетанной с ГЭРБ, реже – с ГЭРБ. Так, атриовентрикулярная экстрасистолия выявлялась у 8 (33,3%) пациентов с АГ (с частотой 5,1±2,7 в час), у 9 (15,8%) – с АГ, сочетанной с ГЭРБ (с частотой 3,1±0,6 в час), и у 6 (7,6%) – с ГЭРБ (с частотой 1,3±0,3 в час).

У 2 (2,5%) пациентов с ГЭРБ и у 3 (5,3%) с АГ, сочетанной с ГЭРБ, имели место эпизоды фибрилляции предсердий.

4.4. Результаты суточного мониторирования артериального давления у исследованных групп пациентов

По данным СМАД у пациентов с ГЭРБ в отличие от здоровых лиц в ночные часы достоверно увеличивалась ВР для САД (таблица 5).

Таблица 5

Результаты суточного мониторирования артериального давления у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (M±m)

Показатели	**Здоровые лица (n=20)**		**ГЭРБ (n=79)**	
	Дневные часы	**Ночные часы**	**Дневные часы**	**Ночные часы**
САД, мм.рт.ст.	125,1±1,5	108,7±1,3	123,7±1,3* P=0,132	109,5±1,0* P=0,720
ДАД, мм.рт.ст.	78,3±0,7	66,2±3,3	76,5±0,7* P=0,076	68,7±0,5* P=0,682
Индекс времени для САД, %	15,6±0,6	15,0±0,4	13,0±0,4* P<0,001	13,6±0,6* P=0,050
Индекс времени для ДАД, %	11,3±0,5	10,4±0,4	12,0±0,7* P=0,792	11,6±0,7 P=0,532
ВР для САД, мм.рт.ст.	10,7±0,7	10,3±0,7	11,2±0,4* P=0,207	11,8±0,4* P=0,033
ВР для ДАД, мм.рт.ст.	12,7±0,6	12,2±0,8	9,4±0,4* P<0,001	10,1±0,4* P=0,032
Суточный индекс САД, %	12,9±0,8	-	11,4±0,6* P<0,001	-
Суточный индекс ДАД, %	13,1±0,6	-	12,9±1,3 P<0,001	-
Среднее пульсовое давление, мм.рт.ст.	46,8±0,9	39,8±0,8	47,3±0,9* P=0,679	41,9±1,1 P=0,640
Максимальное САД, мм.рт.ст.	137,4±1,1	136,6±1,3	138,1±1,1* P=1	137,9±1,1* P=0,730
Максимальное ДАД, мм.рт.ст.	84,9±0,6	84,6±0,7	84,1±0,4* P=0,265	82,2±0,5* P=0,017
Пульс при максимальном АД, уд/мин	88,5±1,7	80,2±1,3	85,2±1,4 P=0,239	72,0±1,2 P<0,001

Примечание: Р – в сравнении с контрольной группой; *- Р<0,05 в сравнении с пациентами с АГ, сочетанной с ГЭРБ

Таблица 6

Результаты суточного мониторирования артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией и с артериальной гипертензией, сочетанной с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (M±m)

Показатели	Здоровые лица (n=20)		АГ (n=24)		АГ, сочетанная с ГЭРБ (n=57)	
	Дневные часы	Ночные часы	Дневные часы	Ночные часы	Дневные Часы	Ночные часы
САД, мм.рт.ст.	125,1±1,5	108,7±1,3	151,5±2,6 P<0,001	126,8±1,1 P<0,001	149±1,4 P<0,001	126,4±0,8 P<0,001
ДАД, мм.рт.ст.	78,3±0,7	66,2±3,3	88,8±1,3 P<0,001	75,4±0,8 P<0,001	86,8±0,6 P<0,001	75,2±0,7 P<0,001
Индекс времени для САД, %	15,6±0,6	15,0±0,4	20,7±2,7 P=0,041	18,3±2,4 P=0,205	16,8±0,8 P=0,359	16,8±0,9 P=0,83
Индекс времени для ДАД, %	11,3±0,5	10,4±0,4	16,2±1,5 P=0,005	14,2±1,9 P=0,236	15,3±0,9 P=0,014	15,5±1,9 P=0,012
ВР для САД, мм.рт.ст.	10,7±0,7	10,3±0,7	17,2±1,1 P<0,001	17,7±1,1 P<0,001	15,9±0,7 P<0,001	13,6±0,4* P<0,001
ВР для ДАД, мм.рт.ст.	12,7±0,6	12,2±0,8	13,7±1,0 P=0,868	15,7±0,9 P=0,004	12,1±0,5 P=0,223	11,8±0,6* P=0,305
Суточный индекс САД, %	12,9±0,8	-	15,8±1,3 P=0,010	-	14,7±0,7 P=0,27	-
Суточный индекс ДАД, %	13,1±0,6	-	14,9±0,9 P=0,359	-	15,4±2,6* P=0,05	-
Среднее пульсовое давление, мм.рт.ст.	46,8±0,9	39,8±0,8	62,9±1,9 P<0,001	51,5±1,1 P<0,001	62±1,1 P<0,001	51,1±0,6* P<0,001
Максимальное САД, мм.рт.ст.	137,4±1,1	136,6±1,3	172,9±3 P<0,001	161,3±2,6 P<0,001	164,7±1,8* P<0,001	153,3±1,6* P<0,001
Максимальное ДАД, мм.рт.ст.	84,9±0,6	84,6±0,7	92,9±1,1 P<0,001	89±0,9 P<0,001	92,8±0,9 P<0,001	86,9±0,6 P=0,008
Пульс при максимальном АД, уд/мин	88,5±1,7	80,2±1,3	76,8±2,3 P<0,001	65,7±1,2 P<0,001	88,4±1,5* P=0,991	74,9±1,3* P=0,015

Примечание: Р – в сравнении с контрольной группой; * - Р<0,05 в сравнении с пациентами с АГ

В дневные часы у этих пациентов достоверно снижались: индекс времени для САД, ВР для ДАД, суточный индекс САД, суточный индекс ДАД. В ночные часы у пациентов с ГЭРБ при сравнении со здоровыми лицами достоверно снижались: индекс времени для САД, ВР для ДАД, максимальные цифр ДАД, что сопровождалось достоверным урежением пульса при максимальном АД в ночные часы.

У пациентов с АГ при сравнении со здоровыми лицами достоверно увеличивались САД в дневные и ночные часы, ДАД в дневные и ночные часы, индекс времени для САД в дневные часы, индекс времени для ДАД в дневные часы, ВР для САД в дневные и ночные часы, ВР ритма для ДАД в ночные часы, суточный индекс для САД в дневные часы, среднее пульсовое давление в дневные и ночные часы, максимальное САД в дневные и ночные часы, максимальное ДАД в дневные и ночные часы. Все это сопровождалось урежением пульса при максимальном АД в дневные и ночные часы (таблица 6).

У пациентов с АГ, сочетанной с ГЭРБ, при сравнении со здоровыми лицами, достоверно увеличивались: САД в дневные и ночные часы, ДАД в дневные и ночные часы, индекс времени для ДАД в дневные и ночные часы, ВР для САД в дневные и ночные часы, суточный индекс для ДАД в дневные часы, среднее пульсовое давления в дневные и ночные часы, максимальное САД в дневные и ночные часы, максимальное ДАД в дневные и ночные часы. Все это сопровождалось достоверным урежением пульса при максимальном АД в ночные часы.

У пациентов с АГ, сочетанной с ГЭРБ, при сравнении с пациентами с АГ достоверно снижались ВР для САД и ДАД в дневные и в ночные часы, среднее пульсовое давление в ночные часы, максимальное САД в дневные и ночные часы и увеличивался суточный индекс ДАД в дневные часы. Все это сопровождалось достоверным учащением пульса при максимальном АД в дневные и ночные часы.

При сравнении с пациентами с ГЭРБ у пациентов с АГ, сочетанной с ГЭРБ, достоверно увеличивались САД в дневные и ночные часы, ДАД в дневные и

ночные часы, индекс времени для САД в дневные и ночные часы, индекс времени для ДАД в дневные часы и ночные часы, ВР для САД в дневные и ночные часы, ВР для ДАД в дневные иночные часы, суточный индекс для САД в дневные часы, суточный индекс для ДАД в дневные часы, среднее пульсовое давления в дневные часы, максимальное САД в дневные и ночные часы, максимальное ДАД в дневные и ночные часы. Все это сопровождалось достоверным урежением пульса при максимальном АД в дневные и ночные часы.

4.5. Результаты эхокардиографии у исследованных пациентов

Нами проведен сравнительный анализ ЭхоКГ показателей у обследованных пациентов (таблица 7). При этом выявлены некоторые закономерности изменений ЭхоКГ параметров у исследованных пациентов.

Так, ММЛЖ при сравнении со здоровыми лицами достоверно была увеличена у пациентов с ГЭРБ на 9,9% (P=0,008), с АГ – на 10,3% (P=0,017), с АГ, сочетанной с ГЭРБ, – на 15,3% (P=0,006). Также у пациентов с ГЭРБ при сравнении со здоровыми лицами увеличены были ТЗСЛЖ, ТМЖП, КДР ЛЖ, КСР ЛЖ, КДО ЛЖ и КСО ЛЖ.

При этом ТЗСЛЖ при сравнении со здоровыми добровольцами была достоверно увеличена у пациентов с ГЭРБ на 10,9% (P=0,006), с АГ – на 36,6% (P<0,001), с АГ, сочетанной с ГЭРБ, – на 40,2% (P<0,001). ТМЖП была достоверно увеличена на 8,8% (P=0,032), 43,8% (P<0,001) и 35% (P<0,001) соответственно.

КДР ЛЖ при сравнении со здоровыми лицами был достоверно увеличен у пациентов с ГЭРБ на 3,7% (P=0,044), с АГ – на 14,2 (P<0,001), с АГ, сочетаннойс ГЭРБ, – на 10,3% (P<0,001). КСР ЛЖ достоверно был увеличен на 9,3% (P<0,001), 31,2% (P<0,001) и 18,9% (P<0,001) соответственно. КДО ЛЖ был увеличен на 3,6% (P=0,033), 8,6% (P=0,542) и 8,4% (P<0,001) соответственно. КСО ЛЖ был увеличен на 7,6% (P=0,012), 12,8% (P=0,14) и 15,3% (P<0,001) соответственно.

Таблица 7

Сравнительная оценка эхокардиографических показателей у обследованных групп пациентов (M±m)

Показатели	**Здоровые лица (n=20)**	**ГЭРБ (n=79)**	**АГ (n=24)**	**АГ, сочетанная с ГЭРБ (n=57)**
ММЛЖ, г	131,90±3,87	144,9±2,4 P=0,008	145,5±5,10 P=0,017	152,2±2,32 P=0,006
ИММЛЖ, г/м^2	74,72±0,93	74,86±1,9 P=0,657	75,17±3,54 P=0,076	77,5±1,2 P=0,397
КДР ЛЖ (см)	4,36±0,05	4,52±0,04 P=0,044	4,98±0,1 P<0001	4,81±0,07 P<0001
КСР ЛЖ (см)	2,69±0,03	2,94±0,04 P<0001	3,53±0,13 P<0001	3,20±0,06 P<0001
КДО ЛЖ (мл)	129,65±1,64	134,36±1,3 P=0,033	140,75±6,18 P=0,542	140,5±1,7 P<0001
КСО ЛЖ (мл)	56,65±0,81	60,98±0,94 P=0,012	63,9±3,8 P=0,14	65,3±0,9 P<0001
КДИ ЛЖ (мл/м^2)	73,94±1,58	71,13±0,78 P=0,123	72,1±3,06 P=0,664	71,7±0,85 P=0,08
КСИ ЛЖ (мл)	32,35±0,64	32,6±0,52 P=0,911	34,9±2,47 P=0,21	33,4±0,4 P=0,667
УО ЛЖ (мл)	73,10±1,08	72,39±0,76 P=0,464	77,73±3,7 P=0,495	75,2±1,1 P=0,375
УИ ЛЖ (мл/м^2)	41,79±0,99	38,46±0,46 P=0,008	39,6±1,67 P=0,16	38,6±0,6 P=0,002
ФВ ЛЖ (%)	56,20±0,34	54,56±0,39 P=0,004	54,17±0,8 P=0,141	53,5±0,4 P<0001
МО (л/мин)	5,33±0,10	5,05±0,09 P=0,05	5,94±0,33 P=0,062	5,4±0,13 P=0,19
СИ (л/мин/м^2)	3,04±0,08	2,7±0,05 P<0001	2,82±0,13 P=0,065	2,8±0,07 P<0001
ТЗСЛЖ (см)	0,82±0,02	0,91±0,02 P=0,006	1,12±0,03 P<0001	1,15±0,01 P<0001
ТМЖП (см)	0,80±0,02	0,87±0,02 P=0,032	1,15±0,03 P<0001	1,08±0,01 P<0001
MB DT, мс	197,48±10,31	209,27±2,18 P=0,734	227,17±5,68 P<0001	213,5±1,6 P=0,142
ΔS (%)	35,2±0,34	32,14±0,38 P<0001	30,8±0,79 P<0001	31,5±0,3 P<0001
E (м/с)	0,77±0,02	0,7±0,01 P=0,004	0,7±0,02 P=0,027	0,68±0,01 P<0001
A (м/с)	0,50±0,01	0,64±0,03 P=0,02	0,62±0,03 P<0001	0,63±0,02 P=0,003
E/A	1,55±0,01	1,3±0,12 P=0,012	1,2±0,06 P<0001	1,15±0,04 P<0001
ОПСС, дин с/см^5	1416,40±28,50	1438,39±21,82 P=0,596	1560±22,97 P<0001	1619,3±29,9 P=0,009
MV IVRT, мс	72,65±0,36	72,49±0,32 P=0,365	78,5±1,75 P=0,037	75,8±1,13 P=0,314

Примечание: P – в сравнении с контрольной группой.

У исследованных пациентов снижены были при сравнении со здоровыми лицами УИ ЛЖ, ФВ ЛЖ, СИ. У пациентов с ГЭРБ отмечалось достоверное снижение УИ ЛЖ на 7,9% (P=0,008), у пациентов с АГ, сочетанной с ГЭРБ, – на 7,7% (P=0,002). ФВ была при сравнении со здоровыми лицами достоверно снижена у пациентов с ГЭРБ на 2,92% (P=0,004); с АГ, сочетанной с ГЭРБ,– на 4,81% (P<0,001). СИ был достоверно снижен на 11,8% (P<0,001) и 7,9% (P<0,001) соответственно. МО был достоверно снижен на 5,3% (P=0,05) у пациентов с ГЭРБ при сравнении со здоровыми лицами. Степень укорочения переднезаднего размера ЛЖ была достоверно снижена на 8,7% у пациентов с ГЭРБ (P<0,001), на 12,5% - с АГ (P<0,001) и на 10,5% - с АГ, сочетанной с ГЭРБ (P<0,001).

Изучение диастолической функции ЛЖ показало достоверное увеличение у исследованных пациентов в сравнении с контрольной группой показателя А, снижение показателя Е и соотношения Е/А. При этом показатель Е был снижен в сравнении со здоровыми лицами у пациентов с ГЭРБ (P=0,004) и АГ (P=0,027) на 9,1% и у пациентов с АГ, сочетанной с ГЭРБ, на 11,7% (P<0,001). Показатель А был увеличен в сравнении со здоровыми лицами у пациентов с ГЭРБ – на 28% (P=0,02), с АГ – на 24% (P<0,001) и с АГ, сочетанной с ГЭРБ, – на 26% (P=0,003). Индекс соотношения Е/А был снижен на 16,2% (P=0,012), 22,6% (P<0,001) и 25,9% (P<0,001) соответственно.

Таким образом, проведенные ЭхоКГ-исследования показали, что у исследованных пациентов развиваются процессы ремоделирования ЛЖ, сопровождающиеся снижением сократимости миокарда и нарушением его систолической и диастолической функций. Более выраженные процессы ремоделирования ЛЖ имели место у пациентов с АГ и с АГ, сочетанной с ГЭРБ, менее – у пациентов с изолированно протекающей ГЭРБ. При этом сочетание АГ с ГЭРБ сопровождалось более значимым ремоделированием сердца в сравнении с пациентами с изолированно протекающей АГ. Как показали проведенные исследования, ремоделирование ЛЖ развивается у исследованных нами пациентов на фоне повышения ОПСС, более выраженное у пациентов с АГ, коморбидной с ГЭРБ, что способствует нарушению систолической функции миокарда.

4.6. Взаимосвязь между показателями функционального состояния сердечно-сосудистой системы и эзофагеальными симптомами у пациентов с артериальной гипертензией, сочетанной с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

Частое сочетание АГ с ГЭРБ и обнаруженные нами морфофункциональные нарушения пищевода и клинико-функциональные нарушения ССС предполагают наличие связи между этими заболеваниями. Для подтверждения этого нами проводилось изучение возможной корреляционной связи между эзофагеальными симптомами ГЭРБ и показателями СМАД и ЭхоКГ у пациентов с АГ, сочетанной с ГЭРБ.

В таблицах 8-11 представлены коэффициенты ранговой корреляции Спирмена (Rxy) между эзофагеальными симптомами ГЭРБ и показателями СМАД у пациентов с АГ, сочетанной с ГЭРБ.

Как видно из представленных данных, выявляется средняя прямая корреляционная связь между изжогой и САД (r=0,506; P<0,001), ДАД (r=0,563; P<0,001), вариабельностью ритма для САД (r=0,425; P=0,004), суточным индексом для САД (r=0,469; P<0,001), средним пульсовым давлением (r=0,579; P<0,001), максимальным САД (r=0,363;P=0,015) и ДАД (r=0,435; P=0,03) в дневные часы. В ночные часы выявляется средняя прямая корреляционная связь между изжогой и показателями САД (r=0,549; P<0,001), ДАД (r=0,535; P<0,001), вариабельностью ритма для САД (r=0,656; P<0,001), средним пульсовым давлением (r=0,523; P<0,001), максимальным САД (r=0,692; P<0,001) имаксимальным ДАД (r=0,333; P=0,026) (табл. 8).

В дневные часы средняя прямая корреляционная связь выявляется также между отрыжкой и САД (r=0,625; P<0,001), ДАД (r=0,436; P=0,02), вариабельностью ритма для САД (r=0,412; P=0,03) и ДАД (r=0,416; P=0,029), средним пульсовым давлением (r=0,579;P=0,004), максимальным САД (r=0,547; P=0,03) и ДАД (r=0,417; P=0,03). Средняя прямая корреляционная связь выявляется в ночные часы между отрыжкой и показателями САД (r=0,393;

Таблица 8

Коэффициенты ранговой корреляции Спирмена (Rxy) между изжогой и показателями СМАД упациентов с артериальной гипертензией, сочетанной с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

Показатели	Дневные часы		Ночные часы	
	R	P	r	P
САД, мм.рт.ст.	0,506	P<0,001	0,549	P<0,001
ДАД, мм.рт.ст.	0,563	P<0,001	0,535	P<0,001
Индекс времени для САД, %	0,076	P=0,611	0,196	P=0,196
Индекс времени для ДАД, %	0,090	P=0,549	0,153	P=0,314
Вариабельность ритма для САД, мм.рт.ст.	0,425	P=0,004	0,656	P<0,001
Вариабельность ритма для ДАД, мм.рт.ст.	0,157	P=0,303	0,03	P=0,603
Суточный индекс САД, %	0,469	P<0,001	-	-
Среднее пульсовое давление, мм.рт.ст.	0,579	P<0,001	0,523	P<0,001
Максимальное САД, мм.рт.ст.	0,363	P=0,015	0,692	P<0,001
Максимальное ДАД, мм.рт.ст.	0,435	P=0,03	0,333	P=0,026

Таблица 9

Коэффициенты ранговой корреляции Спирмена (Rxy) между отрыжкой и показателями СМАД у пациентов с артериальной гипертензией, сочетанной с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

Показатели	Дневные часы		Ночные часы	
	R	P	r	P
САД, мм.рт.ст.	0,625	P<0,001	0,393	P=0,039
ДАД, мм.рт.ст.	0,436	P=0,02	0,5	P=0,006
Индекс времени для САД, %	0,014	P=0,943	-0,161	P=0,406
Индекс времени для ДАД, %	-0,26	P=0,18	-0,108	P=0,58
Вариабельность ритма для САД, мм.рт.ст.	0,412	P=0,03	0,612	P<0,001
Вариабельность ритма для ДАД, мм.рт.ст.	0,416	P=0,029	0,531	P=0,004
Суточный индекс САД, %	0,096	P=0,625	-	-
Среднее пульсовое давление, мм.рт.ст.	0,536	P=0,004	0,503	P=0,01
Максимальное САД, мм.рт.ст.	0,547	P=0,03	0,723	P<0,001
Максимальное ДАД, мм.рт.ст.	0,417	P=0,031	0,417	P=0,02

Таблица 10

Коэффициенты ранговой корреляции Спирмена (Rxy) между горечью во рту и показателями СМАД у пациентов с артериальной гипертензией, сочетанной с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

Показатели	Дневные часы		Ночные часы	
	r	P	R	P
САД, мм.рт.ст.	0,475	P=0,02	0,646	P<0,001
ДАД, мм.рт.ст.	0,464	P=0,023	0,509	P=0,012
Индекс времени для САД, %	-0,106	P=0,61	-0,039	P=0,853
Индекс времени для ДАД, %	-0,079	P=0,71	0,567	P=0,004
Вариабельность ритма для САД, мм.рт.ст.	0,477	P=0,019	0,436	P=0,034
Вариабельность ритма для ДАД, мм.рт.ст.	0,556	P=0,005	0,601	P=0,002
Суточный индекс САД, %	-0,184	P=0, 465	-	-
Среднее пульсовое давление, мм.рт.ст.	0,556	P=0,005	0,536	P=0,016
Максимальное САД, мм.рт.ст.	0,652	P<0,001	0,716	P<0,001
Максимальное ДАД, мм.рт.ст.	0,542	P=0,006	0,556	P=0,005

Таблица 11

Коэффициенты ранговой корреляции Спирмена (Rxy) между срыгиванием и показателями СМАД у пациентов с артериальной гипертензией, сочетанной с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

Показатели	Дневные часы		Ночные часы	
	r	P	R	P
САД, мм.рт.ст.	0,72	P=0,001	0,542	P=0,026
ДАД, мм.рт.ст.	0,713	P=0,002	0,544	P=0,025
Индекс времени для САД, %	0,769	P<0,001	0,336	P=0,154
Индекс времени для ДАД, %	0,775	P<0,001	0,292	P=0,251
Вариабельность ритма для САД, мм.рт.ст.	0,716	P=0,002	0,567	P=0,019
Вариабельность ритма для ДАД, мм.рт.ст.	0,694	P=0,003	0,492	P=0,045
Суточный индекс САД, %	-0,1	P=0,809	-	-
Среднее пульсовое давление, мм.рт.ст.	0,521	P=0,034	0,660	P=0,01
Максимальное САД, мм.рт.ст.	0,521	P=0,03	0,651	P=0,01
Максимальное ДАД, мм.рт.ст.	0,746	P<0,001	0,636	P<0,001

P=0,039), ДАД (r=0,5; P=0,006), вариабельностью ритма для САД (r=0,612; P<0,001) и ДАД (r=0,531; P=0,004), средним пульсовым давлением (r=0,5;P=0,01) и максимальным ДАД (r=0,417; P=0,02). Сильная прямая корреляционная связь выявляется между отрыжкой и максимальным САД (r=0,723; P<0,001) (табл.9).

Выявляется средняя прямая корреляционная связь в дневные часы между горечью во рту и САД (r=0,475; P=0,02), ДАД (r=0,464; P=0,023), вариабельностью ритма для САД (r=0,477; P=0,019) и ДАД (r=0,556; P=0,05), средним пульсовым давлением (r=0,556; P=0,005), максимальным САД (r=0,652;P<0,001) и ДАД (r=0,542; P=0,006). В ночные часы средняя прямая корреляционная связь выявляется между горечью во рту и показателями САД (r=0,646; P<0,001), ДАД (r=0,506; P=0,012), индексом времени для ДАД (r=0,567; P=0,004), вариабельностью ритма для САД (r=0,436; P=0,034) и ДАД (r=0,601; P=0,002), средним пульсовым давлением (r=0,536; P=0,016) и максимальным ДАД (r=0,556; P=0,005). Сильная прямая корреляционная связь выявляется между горечью во рту и максимальным САД (r=0,716; P<0,001) (табл.10).

Сильная прямая корреляционная связь в дневные часы выявляется между срыгиванием и САД (r=0,72; P=0,001), ДАД (r=0,713; P=0,002), индексом времени для САД (r=0,769; P<0,001) и ДАД (r=0,775; P<0,001), вариабельностью ритма для САД (r=0,716; P=0,002) и ДАД (r=0,7; P=0,003), максимальным ДАД (r=0,746; P<0,001). Средняя корреляционная связь выявлялась между срыгиванием и средним пульсовым давлением (r=0,521; P=0,034), максимальным САД (r=0,521; P=0,03). В ночные часы выявлялась средняя прямая корреляционная связь между срыгиванием и показателями САД (r=0,542; P=0,026), ДАД(r=0,544; P=0,025), вариабельностью ритмадля САД (r=0,567; P=0,019) и ДАД (r=0,492; P=0,045), средним пульсовым давлением (r=0,66; P=0,01), максимальным ДАД (r=0,636; P<0,001) и САД (r=0,651; P=0,01) (табл.11).

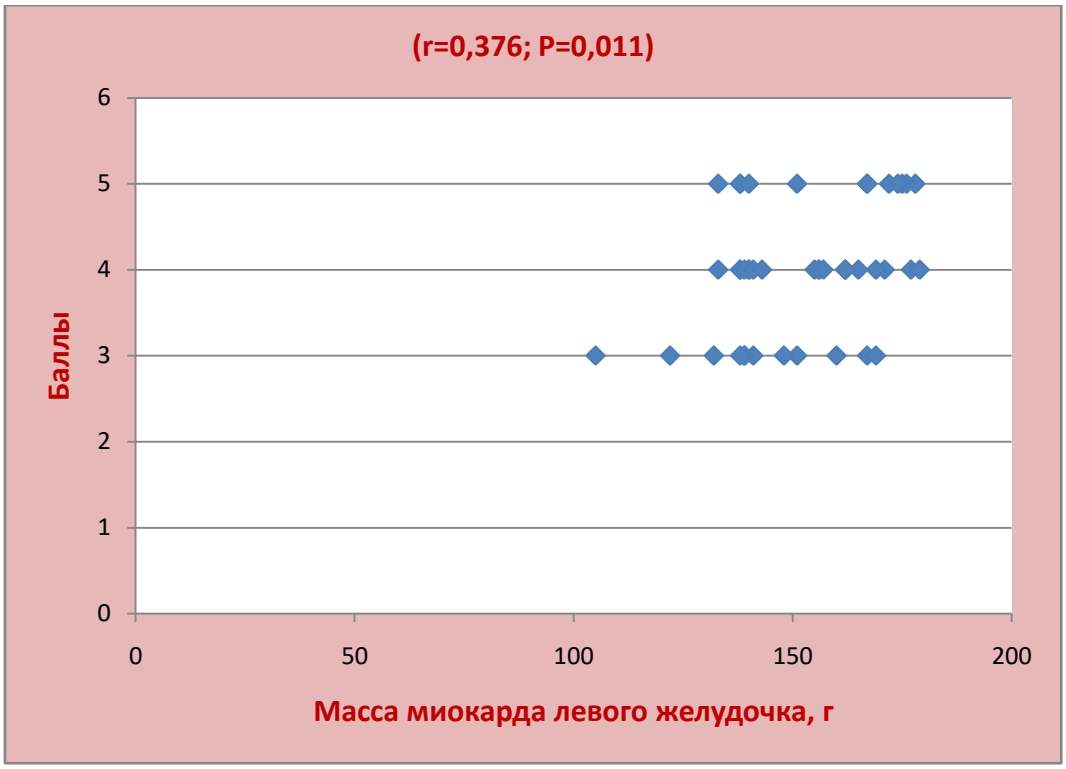


Рис. 21. Коэффициент ранговой корреляции Спирмена (Rxy) между изжогой и массой миокарда левого желудочка у пациентов с артериальной гипертензией, сочетанной с гастроэзоагеальной рефлюксной болезнью

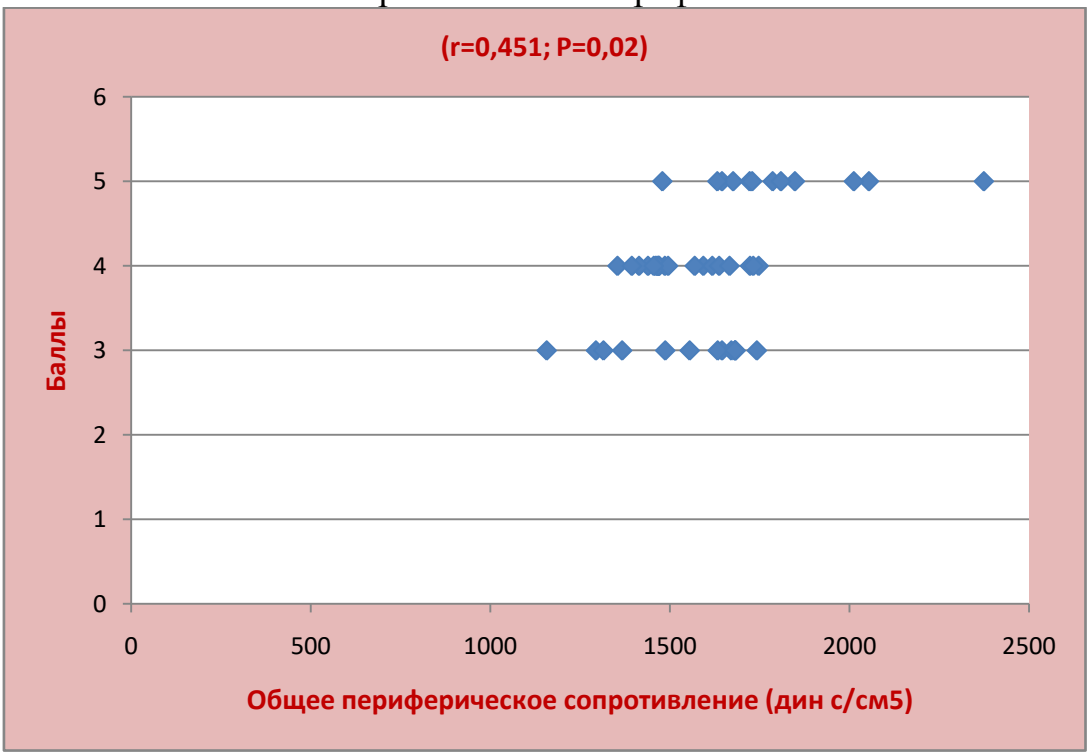


Рис. 22. Коэффициент ранговой корреляции Спирмена (Rxy) между изжогой и общим периферическим сосудистым сопротивлением у пациентов с артериальной гипертензией, сочетанной с гастроэзоагеальной рефлюксной болезнью

На рисунке 21 представлен коэффициент ранговой корреляции Спирмена между выраженностью изжоги и ММЛЖ у пациентов с АГ, коморбидной с ГЭРБ. Выраженность изжоги напрямую была связана с ММЛЖ. Чем больше была ММЛЖ, тем выраженней была изжога. Имелась прямая достоверная средняя корреляционная связь между выраженностью изжоги в баллах и ММЛЖ.

На рисунке 22 представлен коэффициент ранговой корреляции Спирмена между выраженностью изжоги и ОПСС у пациентов с АГ, коморбидной с ГЭРБ. Выраженность изжоги напрямую была связана с ОПСС. Чем больше было ОПСС, тем выраженней была изжога. При этом имелась прямая средняя достоверная корреляционная связь между выраженностью изжоги в баллах и ОПСС.

В таблице 12 представлены коэффициенты ранговой корреляции Спирмена (Rxy) между эзофагеальными симптомами ГЭРБ и показателями ЭхоКГ у пациентов с артериальной гипертензией, сочетанной с гастроэзоагеальной рефлюксной болезнью. Выраженность изжоги была связана с показателями систолической и диастолической функции миокарда. Так, с увеличением КДР ЛЖ, КСР ЛЖ, КДО ЛЖ, КСО ЛЖ, ТЗСЛЖ, ТМЖП, показателя А и снижением УИ ЛЖ, ФВ ЛЖ, СИ, степени укорочения переднезаднего размера ЛЖ, показателя Е и соотношения Е/А достоверно увеличивается выраженность изжоги.

При этом выявляется средняя прямая корреляционная связь между изжогой и КДР ЛЖ (r=0,565;P<0,001), КСР ЛЖ (r=0,471; P=0,001), КДО ЛЖ (r=0,559; P<0,001), КСО ЛЖ (r=0,313; P=0,037), ФВ ЛЖ (r=0,436; P=0,003), СИ (r=0,625; P<0,001), ТЗСЛЖ (r=0,464; P<0,001), ТМЖП (r=0,455; P=0,002), ΔS (r=0,447; P<0,001), Е (r=0,415; P=0,005), А (r=0,593; P<0,001), Е/А (r=0,333, P=0,026). Сильная прямая корреляционная связь выявляется между изжогой и УИ ЛЖ (r=0,730; P<0,001).

Таблица 12

Коэффициенты ранговой корреляции Спирмена (Rxy) между эзофагеальными симптомами и показателями ЭхоКГ у пациентов с артериальной гипертензией, сочетанной с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

Показатели	Изжога	Отрыжка	Горечь во рту	Срыгивание
ММЛЖ, г	0,376 P=0,011	0,464 P=0,014	0,526 P=0,009	0,684 P=0,003
ИММЛЖ, г/м^2	0,032 P=0,833	0,04 P=0,736	0,267 P=0,205	0,303 P=0,23
КДР ЛЖ (см)	0,565 P<0,001	0,565 P=0,001	0,424 P=0,04	0,744 P<0,001
КСР ЛЖ (см)	0,471 P=0,001	0,422 P=0,026	0,435 P=0,034	0,52 P=0,034
КДО ЛЖ (мл)	0,559 P<0,001	0,527 P=0,004	0,512 P=0,011	0,586 P=0,015
КСО ЛЖ (мл)	0,313 P=0,037	0,462 P=0,01	0,542 P=0,007	0,751 P<0,001
КДИ ЛЖ (мл/м^2)	0,196 P=0,195	0,06 P=0,75	0,244 P=0,249	0,509 P=0,039
КСИ ЛЖ (мл)	0,169 P=0,265	0,164 P=0,402	0,306 P=0,141	0,57 P=0,016
УО ЛЖ (мл)	0,22 P=0,145	0,055 P=0,777	0,192 P=0,166	0,685 P=0,003
УИ ЛЖ (мл/м^2)	0,73 P<0,001	0,67 P<0,001	0,61 P=0,002	0,653 P=0,005
ФВ ЛЖ (%)	0,436 P=0,003	0,406 P=0,033	0,457 P=0,025	0,632 P=0,007
МО (л/мин)	0,084 P=0,583	0,131 P=0,504	0,215 P=0,308	0,316 P=0,212
СИ (л/мин/м^2)	0,625 P<0,001	0,679 P<0,001	0,615 P=0,002	0,536 P=0,027
ТЗСЛЖ (см)	0,464 P<0,001	0,580 P=0,001	0,523 P=0,01	0,754 P<0,001
ТМЖП (см)	0,455 P=0,002	0,658 P<0,001	0,553 P=0,006	0,684 P=0,003
MB DT, мс	0,174 P=0,253	0,352 P=0,066	0,01 P=0,959	0,302 P=0,235
ΔS (%)	0,447 P<0,001	0,469 P=0,012	0,415 P=0,04	0,485 P=0,04
E (м/с)	0,415 P=0,005	0,404 P=0,034	0,51 P=0,012	0,466 P=0,04
A (м/с)	0,593 P<0,001	0,509 P=0,006	0,568 P=0,004	0,7 P=0,002
E/A	0,333 P=0,026	0,428 P=0,024	0,731 P<0,001	0,612 P=0,01
ОПСС, дин с/см^5)	0,451 P=0,02	0,366 P=0,402	0,700 P<0,001	0,469 P=0,04
MV IVRT, мс	-0,209 P=0,167	0,076 P=0,691	-0,063 P=0,765	0,06 P=0,73

Средняя прямая корреляционная связь выявляется между отрыжкой и КДР ЛЖ (r=0,565;P<0,001), КСР ЛЖ (r=0,422; P=0,026), КДО ЛЖ (r=0,527; P=0,004), КСО ЛЖ (r=0,462; P=0,01), УИ ЛЖ (r=0,67; P<0,001), ФВ ЛЖ (r=0,406; P=0,033), СИ (r=0,679; P<0,001), ТЗСЛЖ (r=0,58; P=0,001), ТМЖП (r=0,658; P<0,001), ΔS (r=0,469; P<0,012), E (r=0,404; P=0,034), A (r=0,509; P=0,006), E/A (r=0,428, P=0,024).

Средняя прямая корреляционная связь выявляется между горечью во рту и КДР ЛЖ (r=0,424; P=0,04), КСР ЛЖ (r=0,435; P=0,034), КДО ЛЖ (r=0,512; P=0,011), КСО ЛЖ (r=0,542; P=0,007), УИ ЛЖ (r=0,61; P=0,002), ФВ ЛЖ (r=0,457; P=0,025), СИ (r=0,615; P=0,002), ТЗСЛЖ (r=0,523; P=0,01), ТМЖП (r=0,553; P=0,006), ΔS (r=0,415; P=0,04), E (r=0,501; P=0,012), A (r=0,568; P=0,004). Сильная прямая корреляционная связь выявляется между горечью во рту и соотношением E/A (r=0,731, P<0,001).

Средняя прямая корреляционная связь выявляется между срыгиванием и КСР ЛЖ (r=0,52; P=0,034), КДО ЛЖ (r=0,586; P=0,015), КДИ ЛЖ (r=0,5; P=0,039), КСИ ЛЖ (r=0,57; P=0,016), УО ЛЖ (r=0,685; P=0,003), УИ ЛЖ (r=0,653; P=0,005),ФВ ЛЖ (r=0,632; P=0,007), СИ (r=0,536; P=0,027), ТМЖП (r=0,684; P=0,003), ΔS (r=0,485; P=0,04), E (r=0,466; P=0,04), соотношением E/A (r=0,612, P=0,01). Сильная прямая корреляционная связь выявлялась между срыгиванием и КДР ЛЖ (r=0,744; P<0,001), КСО ЛЖ (r=0,751; P<0,001), ТЗСЛЖ (r=0,754; P<0,001), показателем A (r=0,7; P=0,002).

Таким образом, проведенные исследования выявили тесную связь между ГЭРБ и АГ. *Для иллюстрации изложенного приводим следующее клиническое наблюдение.*

Пациент В., 57 лет, обратился к врачу 04.07.13 г. с жалобами на мучительную изжогу, отрыжку, горечь во рту, вздутие верхней половины живота после еды, частые запоры, чувство учащенного сердцебиения, чаще появляющееся сразу после приема обильной пищи.

Из an.morbi. Вышеизложенная симптоматика беспокоит в течение последних нескольких лет. Обращался к терапевту по месту жительства, который рекомендовал проведение эзофагогастродуоденоскии, но от которой пациент отказался. Настоящее обострение самочувствия в течение недели. Обратился к кардиологу в связи с появлением учащенного сердцебиения.

Из an.vitae. В течение 10 лет страдает АГ с максимальными цифрами АД 170/95 мм.рт.ст. при оптимальном АД для больного 120/80-130/80 мм рт ст. Нерегулярно принимал различные гипотензивные препараты. В течение последнего года регулярно принимал ирузид по 5 мг 1 раз в день, на фоне приема которого давление не всегда удавалось контролировать.

При осмотре состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Положение больного активное. Телосложение правильное, конституциональный тип нормостенический. Имеется ожирение 1 степени (ИМТ = 32,2 кг/м^2). Походка обычная. Периферических отеков нет.

Система органов дыхания. Грудная клетка правильной формы. Обе половины равномерно участвуют в акте дыхания. Перкуторно над легкими звук легочный. При аускультации легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Шума трения плевры нет. ЧДД= 17 в минуту.

Система органов кровообращения. В области сердца деформации, патологической пульсации нет. Верхушечный толчок в пятом межреберье слева по среднеключичной линии. Границы относительной тупости сердца при перкуссии: левая - по средне-ключичной линии, правая - по правому краю грудины, верхняя – 3 межреберье. При аускультации сердца тоны сердца ясные, ритм правильный. АД на правой руке - 155/85 мм.рт.ст., на левой руке - 150/85 мм. рт.ст. Пульс = 76 в 1 мин., ритмичный, удовлетворительного наполнения.

Система органов пищеварения. Язык влажный. Не обложен. Живот обычной формы, участвует в акте дыхания. При пальпации мягкий, умеренно болезненный в эпигастральной области. Печень у края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Стул оформленный, регулярный.

Система органов мочеотделения. Область почек не изменена. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Диурез безболезненный.

У пациента получено добровольное информированное согласие на проведение исследований.

Общий анализ крови при поступлении: Нв-170 г/л, эритроциты $4{,}8 x 10^{12}$/л, Ц.П.-0,9, лейкоциты $7 x 10^{9}$/л, Э-1%, П-2%, С-62%, Л-33%, М-2%, СОЭ-9 мм/час. тромбоциты 256 х 10^{3}/мкл

Общий анализ мочи: цвет – желтый, уд. вес 1028, pH – 5,7, белок – отр., лейкоциты – 1-2 в п/зр., эритроциты – 0-1 в п/зр., эпителий плоский 1-0-1.

Общий анализ кала: цвет-кор., консистенция-оформл., мышечные волокна – ед., растит. клетчатка переваренная +, яйца глистов не обнаружены.

Результаты биохимического исследования крови:

Показатели		Норма
АСТ	35	муж – до 37, жен- до 31 U\L
АЛТ	32	муж – до 40, жен- до 31 U\L
Общий билирубин	16	до 17,5 мкмоль\л
Сахар	4,1	3,5-6,5 ммоль\л
Фибриноген	3.0	2-4 мг\л
ПТИ	98	80-100 %
Мочевина	5.4	1,7-8,3 ммоль\д
Креатинин	97	Муж 53-115 мкмоль\л
Калий	4,0	3,5-4,6 ммоль\л
Холестерин	4.1	2.5-6.2 ммоль/л
ТГ	1.0	0.14-1.82 ммоль/л
ЛПВП	2.4	
ЛПНП	1.12	
Мочевая кислота	115	
Амилаза	35	22-80 U/L
ЩФ	249	До 258 U/L

Рентгеноскопия пищевода и желудка: акт глотания не нарушен. Пищевод свободно проходим, складки слизистой оболочки уплотнены. Заброс желудочного содержимого в пищевод. Желудок гипотоничен, складки слизистой продольного типа. Контуры желудка ровные, четкие. Перистальтика и эвакуация не нарушены. Смещаемость достаточная. Луковица двенадцатиперстной кишки и желудка достаточная. Опорожнение ускоренное. Петли двенадцатиперстной кишки обычной формы. При раздувании стенки желудка эластичные.

Заключение: признаки хронического гастрита, рефлюкс-эзофагита

Результаты эзофагогастродуоденоскопии (рисунок 23). Несливающиеся эрозии в СО нижней трети пищевода до 5,5 мм. Недостаточность кардии, рефлюкс желудочного содержимого в пищевод. Желудок без особенностей, в просвете слизь прозрачная, складки без особенностей, слизистая тела желудка розовая с участками гиперемии, рефлюкс дуоденального содержимого. Луковица 12 п/к без особенностей, слизистая ее гиперемирована, обильная слизь. Большой дуоденальный сосок без особенностей. *Заключение: хронический гастрит, обострение, рефлюкс – эзофагит II степени, дуодено-гастральный рефлюкс.*

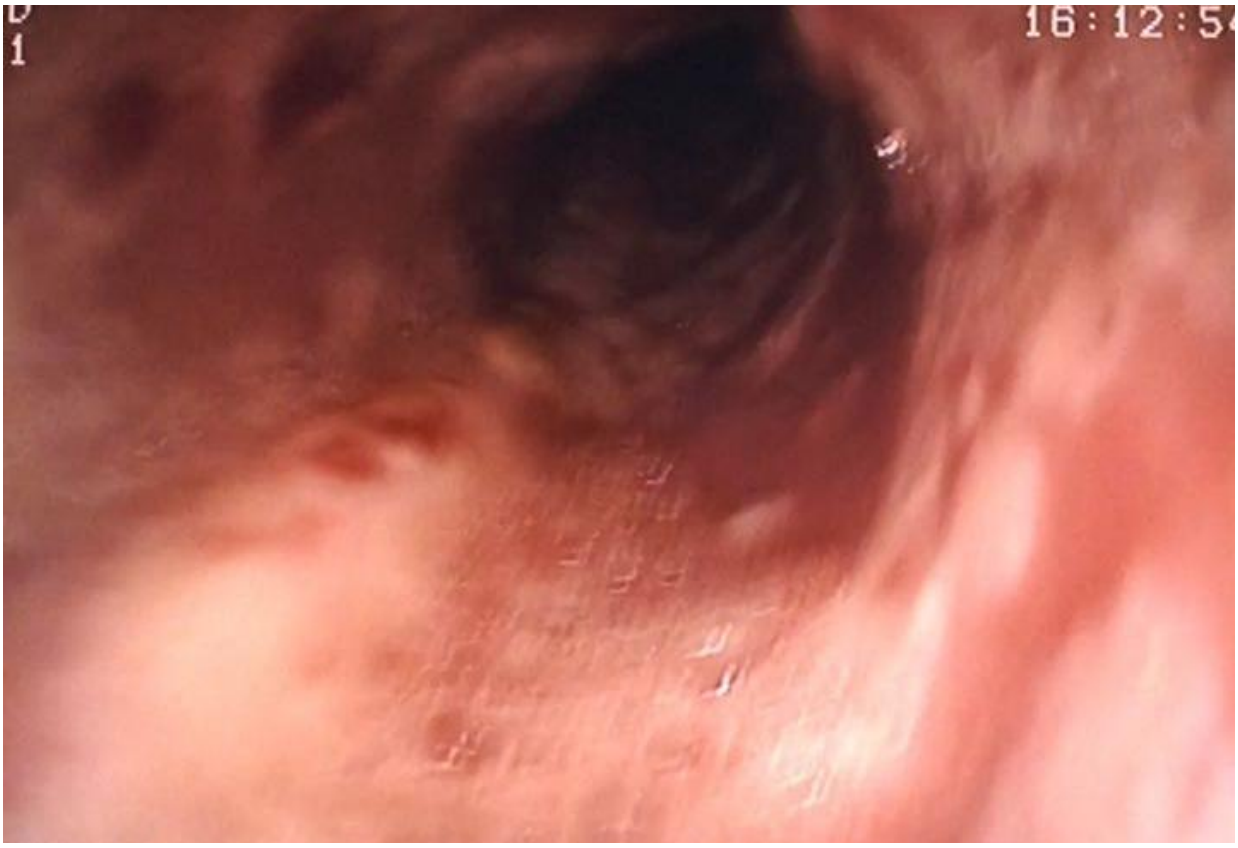


Рис. 23. Слизистая оболочка нижней трети пищевода пациента В, 57 лет. Эрозивный эзофагит. Эндофото.

Результаты гистологического исследования биоптата со СО пищевода (рисунки 34-25): выявлена выраженная диффузная инфильтрация слизистой оболочки пищевода нейтрофилами, лимфоцитами и, в меньшей степени, эозинофилами.

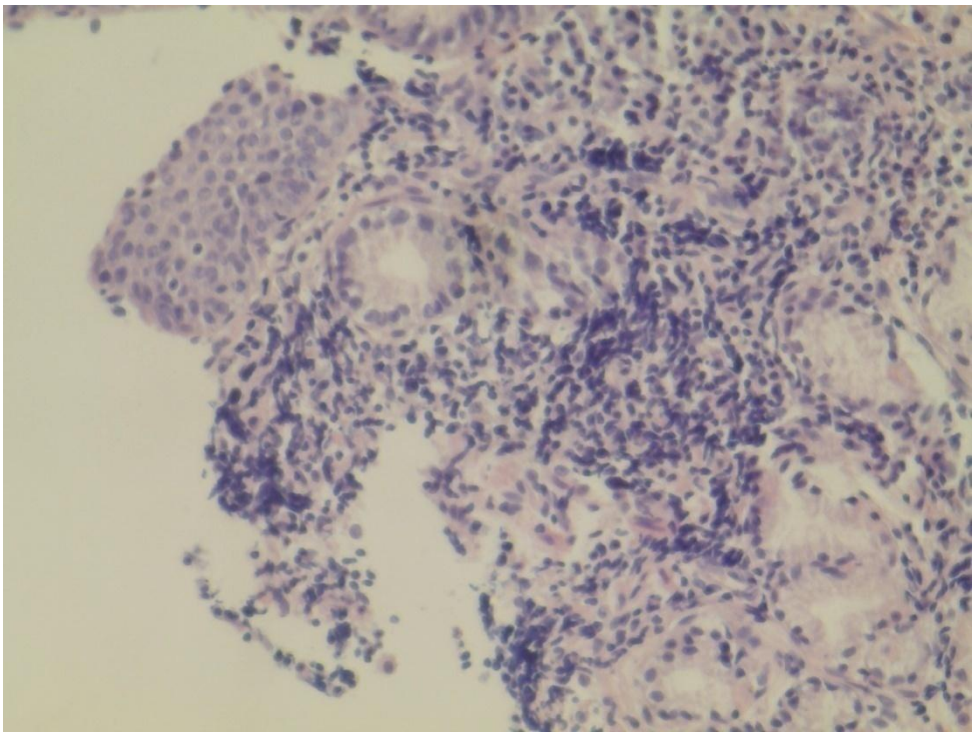


Рис. 24. Слизистая оболочка пищевода пациента В., 57 лет. Переход пищевода в желудок. Микроэрозии слизистой оболочки пищевода и желудка. Обильная инфильтрация слизистой оболочки пищевода и желудка нейтрофилами, лимфоцитами и, в меньшей степени, эозинофилами.
Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение х 400.

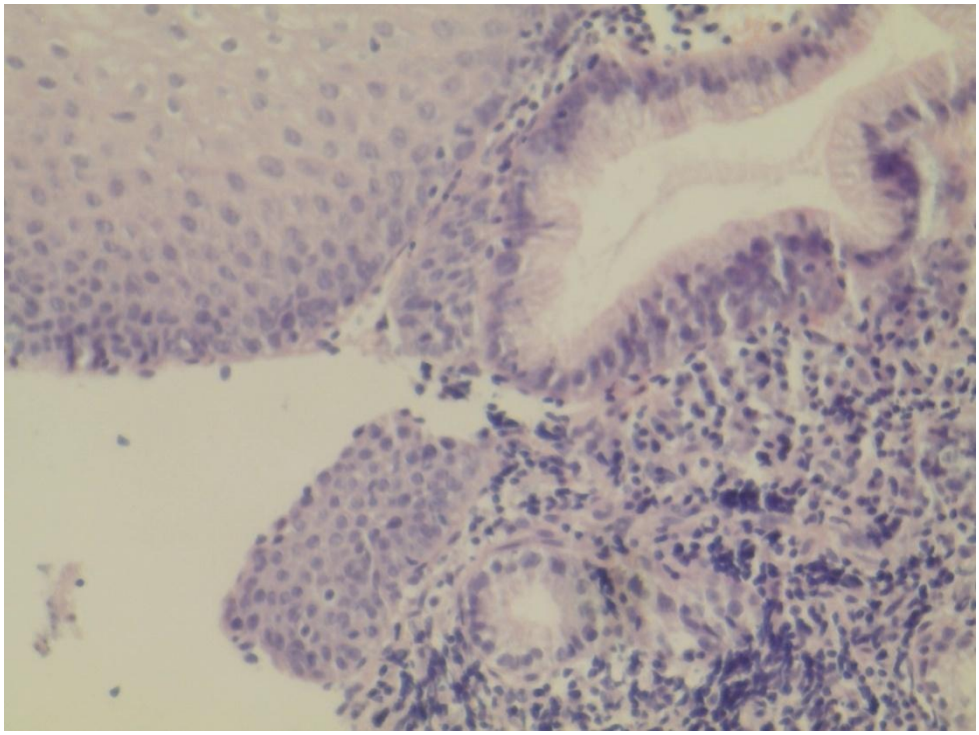


Рис. 25. Слизистая оболочка пищевода пациента В., 57 лет. Переход пищевода в желудок. Микроэрозии слизистой оболочки пищевода и желудка. Обильная инфильтрация слизистой оболочки пищевода и желудка нейтрофилами, лимфоцитами и, в меньшей степени,эозинофилами.
Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение х 400.

Результаты эхокардиографии:

Показатели	**Значения пациента**	**Референтные значения**
ММЛЖ, г	167	м 135-182 г, ж 95-141 г
ИММЛЖ, г/м2	86.08	м 71-94 г/м2, ж 71-89 г/м2
КДР ЛЖ (мм)	5.6	4.0-5.6 см
КСР ЛЖ (мм)	3.7	2.5-3.8 см
КДО ЛЖ (мл)	143	110-145 мл
КСО ЛЖ (мл)	72	45-75
КДИ ЛЖ (мл/м2)	73.7	55-73
КСИ ЛЖ (мл/м2)	37.1	23-38
УО ЛЖ (мл)	71	60-80 мл
УИ ЛЖ (мл/м2)	36.6	25-38
ФВ ЛЖ (%)	50	Более 55 %
МО (л/мин)	5.1	3.5-6
СИ (л/мин/м2)	2.63	2-4
ТЗСЛЖ (мм)	1.1	0.7-1.1 см
ТМЖП (мм)	1.1	0.7-1.1 см
MV DT, мс	225	200-220
ΔS (%)	34	Более 29 %
E (м/с)	0.61	0.6-1.3
A (м/с)	0.55	0.35-0.6
E/A	1,1	1.5-1.6
ОПСС, дин с/см5	1681	1600-2857
MV IVRT, мс	80	70-75
Аорта, см	2.7	Меньше 4.0 см
Аортальный клапан		
площадь отверстия	3.0	2-3.8 см2
амплитуда раскрытия, см	1.6	Больше 1.4 см
V, м/с	1.4	До 1.5 м/с
PG, мм.рт.ст.	8	До 10 мм.рт.ст.
Левое предсердие, размеры в см	4.1х3.5	Менее 4.8х4.0 см
Митральный клапан		
площадь отверстия	5.0	4-6 см2
V, м/с	4.5	До 5 мм.рт.ст.
PG, мм.рт.ст		
Регургитация	1 степени	
Зоны гипо, акинеза	нет	Не должно быть
Правый желудочек, ПЗР, см	2.5	До 3.0 см
Легочная артерия,	2.6 см	До 2.8 см
V, м/с	1.2	До 1.4 м/с
PG, мм.рт.ст	8	До 10 мм.рт.ст.
Сепарация листков перикарда в диастолу	нет	нет
НПВ, см	1.4, коллабирует >50%	До 1.8 см, коллабирует более 50 %

Заключение: эхо-признаки атеросклероза аорты, регургитация на МК 1 степени. Размеры полостей сердца в пределах нормы. Признаки ГЛЖ. Диастолическая дисфункция ЛЖ по 1 типу.

ЭКГ – исследование: ритм синусовый, отклонение эл/оси сердца влево, ЧСС-80/минуту, PQ-0.16, QRS-0.7, QT-0.38, ST-0.17

Результаты суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру:

Показатель	
Депрессия сегмента ST более 1 мм	-
Отрицательный зубец Т	-
Число эпизодов с безболевой ишемией	-
Число эпизодов с болевой ишемией	-
Длительность эпизодов безболевой ишемии, мин	-
Длительность эпизодов болевой ишемии, мин	-
Общая длительность эпизодов ишемии, мин	-
Депрессия сегмента RST, мм	-
Предсердная экстрасистолия (кол-во в час)	11
Желудочковая экстрасистолия (кол-во в час)	6
Атриовентрикулярная экстрасистолия (кол-во в час)	2
Фибрилляция предсердий (среднесуточная продол--жительность)	
Эпизоды нарушений проводимости сердца: синоаурикулярная блокада атриовентрикулярная блокада, степень блокада ножек п. Гиса, характер	-
ЧСС (в минуту)	Среднее ЧСС днем -65, минимальная - 57, максимальная - 137, ночью ЧСС среднее - 60, минимальная - 55, максимальная – 100
ЦИ	1.16

Результаты суточного мониторирования артериального давления: В дневные часы среднее САД 150 мм.рт.ст – повышенные значения, среднее ДАД 86 мм.рт.ст. – повышенные значения. Индекс времени дляСАД 15% - нормальные значения, ДАД 12мм.рт.ст - нормальные значения. Вариабельность для САД 14 мм.рт.ст –нормальная, для ДАД 12 мм.рт.ст – норма. В ночные часы среднее САД 133 мм.рт.ст – повышенное, среднее ДАД 80 мм.рт.ст – повышенное. Индекс времени для САД 21% - повышен, для ДАД 19% - повышен. Вариабельность для САД 12 мм.рт.ст норма, для ДАД 10 мм.рт.ст – норма. Суточный индекс САД 11% - диппер – физиологическое снижение в ноч-

ное время, среднее пульсовое давление 64 мм.рт.ст – повышенное. Максимальное АД в дневные часы зарегистрировано – 162/95 мм.рт.ст, при пульсе 101 уд/мин. Максимальное АД в ночные часы - 141/80 мм.рт.ст при пульсе 74 уд/мин. *Заключение:* Среднесистолическая и среднедиастолическая артериальная гипертензия в дневные и ночные часы. Физиологическое снижение САД и ДАД в ночное время. Повышенное среднее пульсовое давление в дневные часы.

Дополнительные исследования:

УЗИ щитовидной железы от 06.02.13 г.: очаговой патологии не выявлено

Гормоны щитовидной железы от 05.02.13 г.: норма

Коронароангиография от 02.12.12г.: заключение: правый тип кровообращения, диагностически значимых стенозирующих изменений коронарных артерий не выявлено. Стеноз ЛКА менее 30%.

Клинический диагноз: Артериальная гипертензия 1 степени, 2 стадии (ГЛЖ), риск III. ХСН I, ФК I (NYHA). Первичное ожирение 1 степени (по ВОЗ) алиментарно-конституционального генеза. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Рефлюкс-эзофагит II степени. Хронический рефлюкс-гастрит, фаза обострения. Хронический дуоденит, фаза обострения.

Данный клинический пример заслуживает внимания тем, что пациент в течение 10 лет страдает артериальной гипертензией, нерегулярно принимал гипотензивные препараты, а регулярный прием ирузидав течение последнего года с недостаточным гипотензивным эффектом. В течение последних нескольких лет беспокоит мучительная изжога, отрыжка, горечь во рту, вздутие верхней половины живота после еды, частые запоры, чувство учащенного сердцебиения, чаще появляющиеся сразу после приема обильной пищи. При обращении к терапевту было рекомендовано проведение ФГДС, от которой пациент отказался. Обратился к кардиологу в связи с появлением учащенного сердцебиения. При обследовании у больного выявляются:

1. Рентгенологически - признаки хронического гастрита, рефлюкс-эзофагита.

2. Эндоскопически - хронический гастрит, обострение, рефлюкс – эзофагит II степени, дуодено-гастральный рефлюкс.

3. По данным холтеровского мониторирования – предсердые экстрасистолы (до11/час), атриовентрикулярные экстрасистолы (2/час) и желудочковые экстрасистолы (до 6/час)

4. По данным ЭхоКГ - признаки атеросклероза аорты, регургитация на МК 1 степени. Признаки концентрической ГЛЖ и диастолической дисфункции ЛЖ по 1 типу.

5. По данным СМАД - среднесистолическая и среднедиастолическая артериальная гипертензия в дневные и ночные часы.

По всей видимости, выявленные у пациента изменения со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта, а именно: ГЭРБ, ДГР и хронический гастрит - вторичны и появились вследствие плохоконтролируемой в течение 10 лет артериальной гипертензии, которая привела к ремоделированию сердца с развитием гипертрофии левого желудочка и диастолической ее дисфункции. Пациент нуждается в подборе эффективной антигипертензивной и антирефлюксной терапии.

ГЛАВА 5. ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ, КОМОРБИДНОЙ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

С целью оптимизации лечения ГЭРБ у пациентов с АГ проведено исследование 57 пациентов, которые методом рандомизации с использованием таблиц случайных чисел были разделены на две группы.

В первую группу вошли 29 пациентов с АГ, сочетанной с ГЭРБ (18 мужчин и 11 женщин, средний возраст - 48,9±1,3 лет), которые получали антигипертензивную и антирефлюксную терапию. С целью антигипертензивной терапии преимущественно применялись ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (периндоприл или лизиноприл). При неэффективности монотерапия дополнялась назначением диуретиков (арифон), антагонистов кальция (амлодипин) и/или бета-блокаторов (бисопролол). Все пациенты с ГЭРБ соблюдали мероприятия по изменению образа жизни, ограничивающие ГЭР [75], и получали медикаментозную антирефлюксную терапию ингибитором протонной помпы лансопразолом. Лансопразол назначался внутрь в таблетках по 30 мг, по 1 таблетке 2 раза в день: 1 таблетку за один час до завтрака и 1 таблетку за один час до ужина.

Во вторую группу вошли 28 пациентов с АГ, сочетанной с ГЭРБ (14 мужчин и 14 женщин, средний возраст - 50,1±1,4), которые получали антигипертензивную и антирефлюксную терапию. Антигипертензивная терапия проводилась по той же схеме, что и у пациентов первой группы. Для лечения ГЭРБ пациенты соблюдали мероприятия по изменению образа жизни и получали двойную медикаментозную антирефлюксную терапию с использованием ингибитора протонной помпы лансопразола и прокинетика итоприда гидрохлорида (ганатона). Лансопразол применялся по той же схеме, что и у пациентов первой группы. Итоприда гидрохлорид применялся внутрь в таблетках по 50 мг, по 1 таблетке 3 раза в день за 30 минут до еды.

Основное лечение в обеих группах пациентов проводилось в течение пяти недель. Эндоскопический контроль пациентов с проведением эзофагогастродуоденоскопии проводился один раз в неделю в течение пяти недель. После наступления клинико-эндоскопической ремиссии пациентов переводили на терапию «по требованию».

В таблице 13 представлены сроки исчезновения клинико-эндоскопических симптомов ГЭРБ на фоне лечения у исследованных групп пациентов.

Таблица 13

Сроки исчезновения клинико-эндоскопических симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни на фоне лечения у исследованных групп пациентов (абс. к-во)

Симптомы	1-я группа (n=29)			2-я группа (n=28)		
	Имелись до лечения	Исчезли после лечения	День исчезновения (от и до)	Имелись до лечения	Исчезли после лечения	День исчезновения (от и до)
Изжога	25	22	2-14	27	26	2-10
Срыгивание	9	6	4-13	9	8	4-10
Отрыжка	15	11	3-14	17	15	2-11
Горечь во рту	11	9	3-14	14	13	2-10
Тошнота	3	3	5-8	6	6	3-5
Одинофагия	2	2	5-6	2	2	4-5
Гиперемия СО пищевода	29	26	21-35	28	28	21-35
Эрозии пищевода	16	13	28-35	18	18	28-35

Как видно из представленной таблицы 13, в первой группе пациентов изжога на фоне лечения исчезла у 22 (88%), срыгивание - у 6 (66,7%), отрыжка - у 11 (73,3%), горечь во рту - у 9 (81,8%), тошнота – у 3 (100%) и одинофагия – у 2 (100%) пациентов.

У пациентов второй группы изжога исчезла на фоне лечения у 26 (96,3%), срыгивание – у 8 (88,9%), отрыжка - у 15 (88,2%), горечь во рту - у 13 (92,8%), тошнота – у 6 (100%) и одинофагия – у 2 (100%) пациентов.

В таблице 14 представлены средние сроки исчезновения эзофагеальных симптомов ГЭРБ на фоне лечения у исследованных групп пациентов.

Таблица 14

Средние сроки исчезновения эзофагеальных симптомов на фоне лечения у исследованных групп пациентов (M±m)

Симптомы	**1-я группа(n=29)**		**2-я группа(n=28)**	
	Средние сроки в днях	**95% ДИ (от и до)**	**Средние сроки в днях**	**95% ДИ (от и до)**
Изжога	7,8±1,1	5,7-9,9	5,8±0,6	4,5-7
Срыгивание	8,3±1,7	5-11,7	6,6±0,8	4,9-8,2
Отрыжка	8,6±1,4	5,8-11,3	6,1±0,8	4,4-7,7
Горечь во рту	7,8±1,3	5,2-10,6	6,6±0,8	5-8,1
Тошнота	6,7±0,9	4,9-8,4	4±0,4	3,3-4,7
Одинофагия	5,5±0,5	4,5-6,5	4,5±0,5	3,5-5,5

Более раннее исчезновение симптомов ГЭРБ, как видно из табл. 14, отмечалось у пациентов второй группы.

Проводимая двойная терапия приводила также к более значимому снижению тяжести течения симптомов ГЭРБ в сравнении с пациентами первой группы. Выраженность изжоги у пациентов первой группы при исходных показателях 3,92±0,13 балла на третий день лечения уменьшилась до 2,88±0,19 баллов (P<0,001). У пациентов второй группы при исходных показателях 3,96±0,13 балла выраженность изжоги на третий день лечения уменьшилась до 2,23±0,17 балла (P=0,003). На седьмой день лечения выраженность изжоги уменьшилась у пациентов первой группы - до 1,96±0,24 балла (P<0,001), второй группы - до 1,23±0,08 балла (P<0,001). На 14 день лечения выраженность

изжоги уменьшилась у пациентов первой группы – до 1,08±0,06 балла (P<0,001), второй группы – до 1,04±0,04 (P<0,001) балла.

Выраженность срыгивания у пациентов первой группы при исходных показателях 3,75±0,25 балла на третий день лечения уменьшилась до 2,88±0,21 балла (P=0,036). У пациентов второй группы при исходных показателях 3,63±0,17 балла выраженность срыгивания на третий день лечения уменьшилась до 2±0,00 балла (P<0,001). На седьмой день лечения выраженность срыгивания уменьшилась у пациентов первой группы - до 2,5±0,36 балла (P=0,017), второй группы – до 1,50±0,18 балла (P<0,001). На 14 день лечения выраженность срыгивания уменьшилась у пациентов первой группы – до 1,63±0,31 балла (P=0,001), второй группы – до 1,13±0,12 балла (P<0,001).

Выраженность отрыжки у пациентов первой группы при исходных показателях 3,57±0,19 балла на третий день лечения уменьшилась до 2,71±0,19 балла (P=0,004). У пациентов второй группы при исходных показателях 3,75±0,17 балла выраженность отрыжки на третий день лечения уменьшилась до 2,25±0,23 балла (P<0,001). На седьмой день лечения выраженность отрыжки уменьшилась у пациентов первой группы - до 1,93±0,19 балла (P<0,001),второй группы – до 1,44±0,12 балла (P<0,001). На 14 день лечения выраженность отрыжки уменьшилась у пациентов первой группы – до 1,36±0,16 балла (P<0,001), второй группы – до 1,13±0,08 балла (P<0,001).

Выраженность горечи во рту у пациентов первой группы при исходных показателях 3,13±0,11 балла на третий день лечения уменьшилась до 2,5±0,16 балла (P=0,007). У пациентов второй группы при исходных показателях 3,15±0,18 балла выраженность горечи во рту на третий день лечения уменьшилась до 2,15±0,21 балла (P<0,001). На седьмой день лечения выраженность горечи во рту уменьшилась у пациентов первой группы - до 1,6±0,21 балла (P<0,001), второй группы – до 1,38±0,14 балла (P<0,001). На 14 день лечения выраженность горечи во рту уменьшилась у пациентов первой группы – до 1,2±0,13 балла (P<0,001), второй группы – до 1,08±0,07 балла (P<0,001).

На рисунке 26 представлено суммарное количества баллов симптомов ГЭРБ на фоне лечения в исследуемых группах больных.

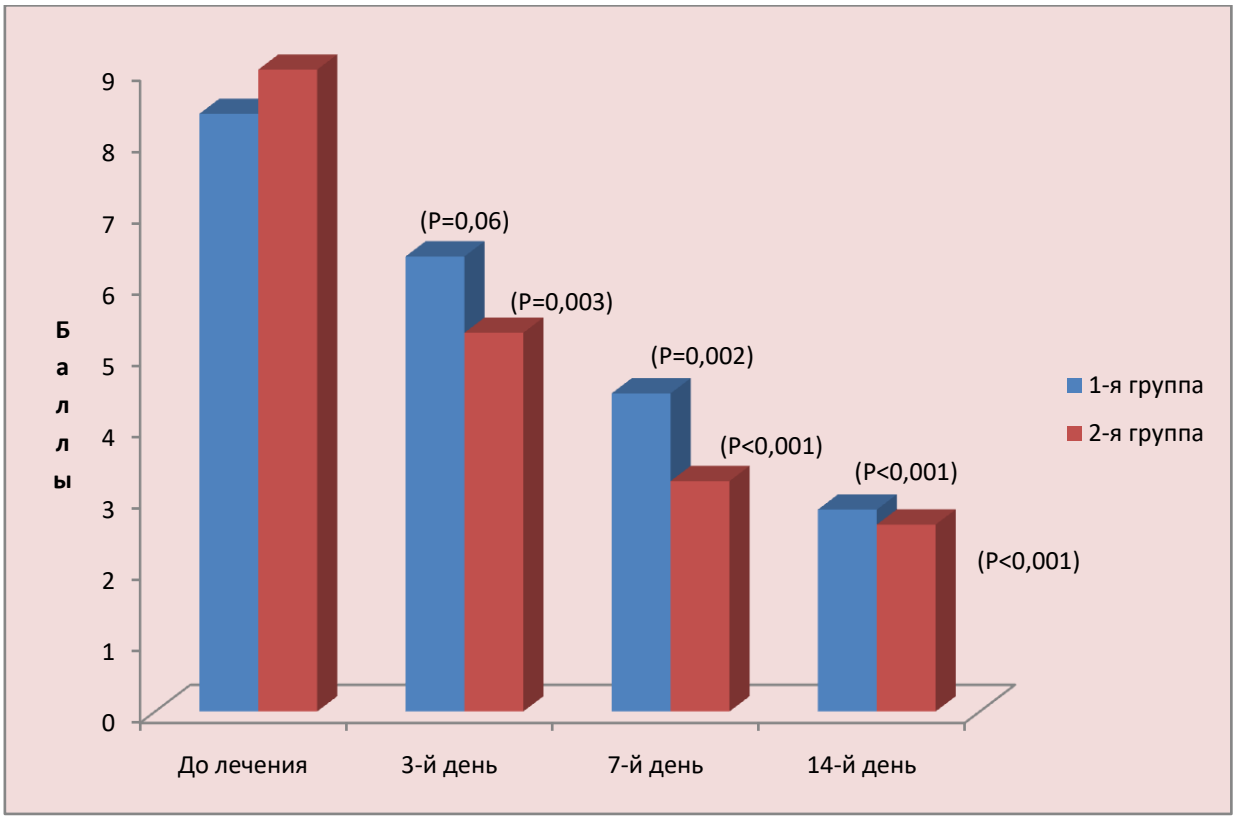


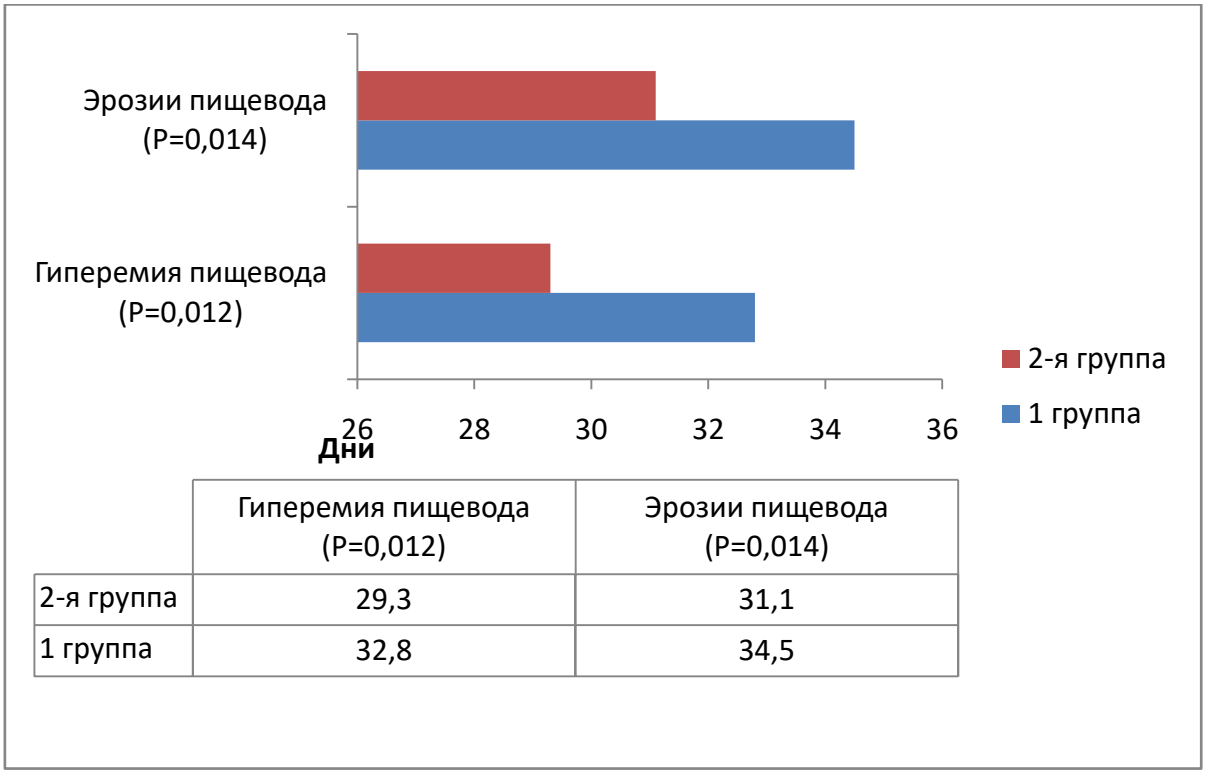
Рис. 26. Динамика суммарного количества баллов симптомов ГЭРБ на фоне лечения в исследуемых группах пациентов.
P - по сравнению с исходной

Суммарное количество баллов эзофагеальных симптомов у пациентов первой группы при исходных показателях 8,38±0,94 на третий день лечения уменьшилась до 6,38±0,75 (P=0,06). У пациентов второй группы при исходных показателях 9±0,9 балла суммарное количество баллов уменьшилось до 5,31±0,58 (P=0,003). На седьмой день лечения суммарное количество баллов уменьшилось у пациентов первой группы - до 4,46±0,63 (P=0,002), второй группы – до3,23±0,34 (P<0,001). На 14 день суммарное количество баллов уменьшилось у пациентов первой группы – до 2,83±0,41 (P<0,001), второй группы – до 2,62±0,27 (P<0,001).

В обеих исследованных группах пациентов отмечалась положительная динамика эндоскопических симптомов ГЭРБ. В то же время применение комби-

нации лансопразола с итоприда гидрохлоридом привело к более значимой динамике эндоскопических симптомов ГЭРБ. В первой группе гиперемия пищевода исчезла у 26 (89,6%), эрозии пищевода – у 13 (81,3%) пролеченных пациентов. Во второй группе гиперемия пищевода исчезла у 28 (100%), эрозии пищевода – у 18 (100%) пролеченных пациентов.

Средние сроки исчезновения эндоскопических симптомов представлены на рисунке 27.



	Гиперемия пищевода (P=0,012)	Эрозии пищевода (P=0,014)
2-я группа	29,3	31,1
1 группа	32,8	34,5

Рис. 27. Средние сроки исчезновения эндоскопических симптомов поражения пищевода у исследованных групп пациентов.

Как видно из представленного рисунка 27, гиперемия пищевода в первой группе пациентов исчезла на 32,8±0,8 день лечения, во второй группе – на 29,3±1,1 день лечения (P=0,012). Эрозии пищевода в первой группе пациентов исчезли на 34,5±0,6 день лечения, во второй группе – на 31,1±0,8 день лечения (P=0,014).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние годы отмечается увеличение сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе и АГ, которая протекает зачастую с заболеваниями ЖКТ. Особый интерес представляют сочетанные патологии, в том числе АГ, сочетанная с ГЭРБ. Сочетание указанных нозологических форм встречается в 35-40% случаев [25, 31, 40, 69, 73]. При этом недостаточно изучены клинико-морфофункциональное состояние пищевода и клинико-функциональное состояние ССС у этой категории пациентов, а также возможная связь симптомов ГЭРБ с функциональными показателями ССС у пациентов с АГ. Недостаточно разработаны у этих пациентов и подходы к лечению ГЭРБ.

В связи с чем целью исследования явилось изучение клинико-морфофункционального состояние пищевода и клинико-функционального состояния ССС у пациентов с АГ в сочетании с ГЭРБ и оптимизация лечения-ГЭРБ у этой категории пациентов.

Были поставлены следующие задачи исследования:

1. Изучить клинико-морфофункциональное состояние пищевода и клинико-функциональное состояние ССС у пациентов с АГ, сочетанной с ГЭРБ.

2. Определить наличие корреляционной связи между показателями СМАД, ЭхоКГ и симптомами ГЭРБ у пациентов с АГ, сочетанной с ГЭРБ.

3. Оптимизировать лечение ГЭРБ у пациентов с АГ.

Обследовано 180 человек (92 мужчин и 88 женщин, средний возраст - 42,7±0,8 лет), из них 79 пациентов с изолированно протекающей ГЭРБ, 24 пациента с АГ, 57 пациентов с АГ, сочетанной с ГЭРБ, и 20 здоровых добровольцев.

В результате проведенных исследований было установлено, чтоу пациентов с АГ, сочетаннойс ГЭРБ, чаще встречаются эзофагеальные симптомы и отмечается более тяжелое их течение в отличие от пациентов с изолированно-протекающей ГЭРБ.

Так, изжога выявлялась у 92,9% пациентов с АГ, сочетанной с ГЭРБ, и у 83,5% - с ГЭРБ. Отрыжка выявлялась у 56,1% и 54,4%, горечь во рту – у

43,9% и 36,7%, срыгивание - у 29,8% и 22,7%, затруднение прохождения пищи по пищеводу - у 8,7% и 5,1%, тошнота - у 15,8% и 13,9%, рвота - у 8,7% и 7,6%, одинофагия у 3,5% и 2,5% пациентов соответственно.

Выраженность изжоги по шкале Likert у пациентов с АГ, сочетанной с ГЭРБ, соответствовала 3,9 ± 0,11 баллам (у пациентов с ГЭРБ - 3,5 ± 0,11; p=0,003). Выраженность отрыжки соответствовала 3,9 ± 0,14 и 3,1 ± 0,19 (p=0,001), срыгивания – 3,6 ± 0,17 и 2,8 ± 0,26 (p=0,01), горечи во рту – 3,1 ± 0,12 и 2,6 ± 0,16 (p=0,08) баллам соответственно.

Эндоскопически было установлено, что у пациентов с АГ, сочетанной с ГЭРБ, чаще выявлялись патологические изменения СО пищевода в отличие от пациентов с изолированно протекающей ГЭРБ. Гиперемия пищевода выявлялась у всех обследованных пациентов с АГ, сочетанной с ГЭРБ, и изолированно протекающей ГЭРБ. При этом эрозивная форма ГЭРБ выявлялась у 59,6% пациентов с АГ, сочетанной с ГЭРБ (у 38,6% пациентов выявлялись отдельные несливающиеся и у 21,1% – сливающиеся эрозии), и у 15,2% (у 10,1% выявлялись отдельные несливающиеся и у 5,1% – сливающиеся эрозии) пациентов с изолированно протекающей ГЭРБ.

Грыжа ПОД выявлялась у 17,5% пациентов с АГ, сочетанной с ГЭРБ, и у 10,1% - с изолированно протекающей ГЭРБ. Недостаточность кардиального отдела пищевода выявлялась – у 47,4% и 23,8%, недостаточность привратника – у 21,1% и 15,2%, ДГР – у 24,6% и 17,7% пациентов соответственно. Атрофия СО желудка выявлялась у 17,5% пациентов с АГ, сочетанной с ГЭРБ (у 5,2% - диффузная и у 12,3% – очаговая). У пациентов же с изолированно протекающей ГЭРБ атрофия СО желудка выявлялась у 10,1% (у 2,5% - диффузная и у 7,6% – очаговая атрофия).

Приведенные результаты исследований предполагают наличие связи между ГЭРБ и АГ. Так, по данным литературы при АГ развивается ремоделирование артериальных сосудов в стенке двенадцатиперстной кишки, желудка и пищевода (склероз, атрофия), что приводит к уменьшению просвета и облитерации части артерий [150] с последующим развитием тканевой гипоксии этих

органов. Развивающиеся патоморфологические изменения сосудов приводят к развитию хронического воспаления, эрозивно-язвенному поражению СО эзофагогастродуоденальной зоны, атрофии СО желудка и нарушению моторики желудка и пищевода [17, 40, 45, 63, 107, 110, 181]. Предполагается, что развивающееся у этих пациентов ремоделирование сосудов может приводить к развитию ремоделирования сердца и снижению сердечного выброса [22, 37, 57, 72].

По данным литературы выявляется связь характера поражения пищевода с тяжестью течения АГ. Так, по данным ряда авторов, у пациентов с эндоскопически позитивной формой ГЭРБ артериальная гипертензия протекает более тяжело, с высокими цифрами АД и с выраженным ремоделированием аорты. У пациентов с эндоскопически негативной формой ГЭРБ – наоборот: АГ протекает доброкачественней, цифры АД невысокие, менее выражены процессы ремоделирования аорты [28,57, 72]. В то же время литературные данные неоднозначны и требуют дальнейшего изучения возможной взаимосвязи ГЭРБ с АГ.

При гистологическом исследовании в биоптатах со слизистой оболочки пищевода у пациентов с АГ, сочетанной с ГЭРБ, были выявлены эпителиальные пласты неравномерной толщины с участками пролиферации, атрофии и вакуольной дистрофии шиповатого слоя с расширением межклеточных пространств многослойного плоского эпителия с очагами разрушения межклеточных стыков. В базальном слое определялась пролиферативная активность клеток с очагами акантоза в собственном слое и наличием единичных фигур митоза. В собственной пластинке под базальным слоем отмечалась умеренно выраженная лимфоцитарная инфильтрация с примесью плазмоцитов, нейтрофилов, эозинофилов, а также пролиферация фибробластов с умеренно выраженным разрастанием коллагеновых волокон, ангиогенезом с гиперемией капилляров. Наблюдались единичные случаи с полипозным хроническим продуктивным гастроэзофагитом с акантозом плоского эпителия, с эрозивным хроническим гастроэзофагитом. В краевых зонах дефекта выявлялись акантотические разрастания плоского эпителия. В эпителиальном пласте и в собственном

слое среди лимфоплазмацитарных инфильтратов выявлялись нейтрофилы и эозинофилы, свидетельствующие об активности гастрита и эзофагита

Проведенное нами гистологическое и морфометрическое исследование СО пищевода у пациентов с АГ, сочетанной с ГЭРБ, выявило наличие в составе клеточного инфильтрата преимущественно нейтрофилов и лимфоцитов, реже – эозинофилов. При этом имелась связь между характером инфильтрации СО пищевода и стадией АГ. Так, у пациентов со II-III степенью и 2 стадией АГ отмечалась обильная диффузная инфильтрация СО пищевода. Абсолютное количество в 1 мм^3 нейтрофилов составило у этих пациентов 447±34,6, лимфоцитов - 107,3±4,6, эозинофилов - 39±1,3. У пациентов с I степенью и 2 стадией АГ в СО пищевода выявлялась очаговая инфильтрация клеточными элементами. При этом абсолютное количество в 1 мм^3 нейтрофилов составило 67±5,3, лимфоцитов - 28,4±2,9 и эозинофилов - 13,4±0,9.

Изучение клинико-функционального состояния сердца выявило высокий процент сердечно-сосудистых нарушений у пациентов с ГЭРБ и, в большей степени, у пациентов с АГ, сочетанной с ГЭРБ. Так, псевдокоронарные боли выявлялись у 18,9% пациентов с ГЭРБ и у - 31,6% с АГ, сочетанной с ГЭРБ. Чувство дискомфорта в грудной клетке выявлялось соответственно у 8,9% и 15,8%. Полученные результаты согласуются с данными литературы, согласно которым псевдокоронарные боли встречаются у 20-68% пациентов с заболеваниями пищевода [6, 88, 197]. Причиной появления этих болей по данным ряда авторов могут быть: спазм пищевода, повышение давления НПС, расширение пищевода и раздражение рецепторов СО пищевода рефлюксатом [79, 118, 171, 175, 178].

По данным ЭКГ и холтеровского мониторирования у исследованных пациентов выявлялись нарушения основных функций миокарда. При этом нарушения автоматизма и реполяризации левого желудочка преимущественно выявлялись у пациентов с АГ. Так, нарушения автоматизма выявлялись у 41,7% пациентов с АГ (против 7,6% пациентов с ГЭРБ и 7% пациентов с АГ, сочетанной с ГЭРБ). Нарушения реполяризации левого желудочка выявлялись у

45,8% - с АГ (против 13,9% с ГЭРБ и 33,3% пациентов с АГ, сочетанной с ГЭРБ).

Нарушения реполяризации проявлялись у 24,6% пациентов с АГ, сочетанной с ГЭРБ, отрицательным зубцом Т в III стандартном отведении (против 8,9% - у пациентов с ГЭРБ) и у 8,8% - синдромом ранней реполяризации желудочков (против 5,1% - у пациентов с ГЭРБ). У пациентов с АГ выявлялись: отрицательный зубец Т (в III стандартном отведении) – у 20,8% пациентов, синдром ранней реполяризации желудочков– у 12,5% пациентов, подъем сегмента ST (во II стандартном отведении менее 0.5 мм) - у 8,3% пациентов и депрессия сегмента ST (косовосходящая менее 0.2 мм в III стандартном отведении) - у 4,2% пациентов.

Нарушения проводимости и возбудимости значительно чаще встречались у пациентов с АГ, сочетанной с ГЭРБ. Как известно, дисбаланс во взаимодействии симпатической и парасимпатической нервных систем может приводить у пациентов с ГЭРБ к функциональным нейрогенным аритмиям и блокадам сердца [92]. Так, у пациентов с АГ, сочетанной с ГЭРБ, нарушения проводимости сердца выявлялись у 45,6% пациентов (против 35,4% у пациентов с ГЭРБ и 8,3% - с АГ), нарушения возбудимости - у 89,5% (против 53,2% у пациентов с ГЭРБ и 29,2% - с АГ). Нарушения проводимости проявлялись у 22,8% пациентов с АГ, сочетанной с ГЭРБ, неполной блокадой правой ножки п. Гиса (против 18,9% у пациентов с ГЭРБ), у 17,5% пациентов с атриовентрикулярной блокадой I степени (против 12,6% у пациентов с ГЭРБ) и блокадой передней ветви левой ножки п. Гиса у 5,3% пациентов (против 1,3% у пациентов с ГЭРБ). Блокада левой ножки п. Гиса встречалась у 8,3% пациентов с АГ и у 2,5% - с ГЭРБ.

Нарушения возбудимости по данным ЭКГ и холтеровского мониторирования ЭКГ проявлялись предсердной экстрасистолией у 89,5% пациентов с АГ, сочетанной с ГЭРБ, у 53,2% - с ГЭРБ и у29,2% – с АГ. Желудочковая экстрасистолия выявлялась соответственно у 85,9%, 49,4% и 62,5% пациентов. Атривентрикулярная экстрасистолия выявлялась соответственно у 15,8%, 7,6%

и 33,3% пациентов. Эпизоды фибрилляции предсердий встречались у 5,3% пациентов с АГ, сочетанной с ГЭРБ, и у 2,5% - с ГЭРБ. Эпизоды пароксизмальной наджелудочковой тахикардии выявлялись у 5,3% пациентов с АГ, сочетанной с ГЭРБ.

Причиной появления аритмий у пациентов с ГЭРБ, по данным ряда авторов, является возбуждение рефлюксатом дистальных отделов пищевода с развитием вагус-опосредованных висцеро-висцеральных рефлексов [176, 202]. Чрезмерное воздействие блуждающего нерва на синусовый узел играют ключевую роль в появлении наджелудочковых аритмий, в том числе и экстрасистолий [34]. Косвенным доказательством роли ГЭРБ в развитии аритмий является их появление при состояниях, провоцирующих рефлюкс (возникают ночью в горизонтальном положении тела, при переедании), а также устранение аритмий лечением ингибиторами протонной помпы [199, 202].

По данным СМАД, у пациентов с АГ, сочетанной с ГЭРБ, при сравнении с пациентами с изолированно протекающей АГ, достоверно снижались ВР для САД и ДАД в дневные и в ночные часы, среднее пульсовое давление в ночные часы, максимальное САД в дневные и ночные часы и увеличивался суточный индекс ДАД в дневные часы. При сравнении с пациентами с изолированно протекающей АГ выявленные изменения СМАД у пациентов с АГ, сочетанной с ГЭРБ, сопровождались достоверным учащением пульса при максимальном АД в дневные и ночные часы.

Эхокардиографические изменения у пациентов с АГ, сочетанной с ГЭРБ, проявлялись более значимыми нарушениями систолической и диастолической функций левого желудочка в отличие от пациентов с изолированно протекающей артериальной гипертензией.

Так, ММЛЖ при сравнении с контрольной группой была достоверно увеличена у пациентов с ГЭРБ на 9,9%, с АГ – на 10,3%, с АГ, сочетанной с ГЭРБ, – на 15,3%. Достоверно увеличены были также: ТЗСЛЖ – на 10,9%, 36,6% и 40,2%, ТМЖП - на 8,8%, 43,8% и 35% соответственно.

При сравнении с контрольной группой у исследованных пациентов были достоверно увеличены КДР ЛЖ, КСР ЛЖ, КДО ЛЖ и КСО ЛЖ. При этом КДР ЛЖ у пациентов с ГЭРБ был увеличен на 3,7%, с АГ – на 14,2%, с АГ, сочетанной с ГЭРБ, – на 10,3%. КСР ЛЖ был увеличен на 9,3%, 31,2% и 18,9%, КДО ЛЖ на 3,6%, 8,6% и 8,4%, КСО ЛЖ на 7,6%, 12,8% и 15,3% соответственно.

Достоверно снижены были при сравнении со здоровыми добровольцами УИ ЛЖ, ФВ ЛЖ, СИ у пациентов с ГЭРБ и АГ, сочетанной с ГЭРБ. При этом УИ ЛЖ был снижен у пациентов с ГЭРБ на 7,9% и с АГ, сочетанной с ГЭРБ,- на 7,7%. ФВ была снижена на 2,92% и 4,81%, СИ на 11,2% и 7,9%. Степень укорочения переднезаднего размера ЛЖ была достоверно снижена на 8,7% у пациентов с ГЭРБ, на 12,5% - с АГ и на 10,5% - с АГ, сочетанной с ГЭРБ.

Таким образом, проведенные исследования показали, что у пациентов с АГ, коморбидной с ГЭРБ, развиваются более выраженные процессы ремоделирования сердца в сравнении с пациентами с изолированно протекающей АГ. Проведенные исследования согласуются с литературными данными, согласно которым у пациентов с АГ, сочетанной с ГЭРБ, выявляется большая степень гипертрофии ЛЖ в отличие от изолированно протекающей АГ [117].

Процессы ремоделирования сердца у исследованных нами пациентов с коморбидной патологией сопровождались снижением сократимости миокарда и нарушением его систолической функции. Выявленные изменения развивались на фоне повышения ОПСС. При этом наибольшее повышение ОПСС было выявлено у пациентов с АГ, сочетанной с ГЭРБ. Нарушения систолической функции ЛЖ сопровождались нарушением и диастолической ее функции. Так, пиковая скорость раннего наполнения была достоверно снижена в сравнении с группой контроля на 9,1% у пациентов с АГ и ГЭРБ и на 11,7% у пациентов с АГ, сочетанной с ГЭРБ. Пиковая скорость позднего наполнения была достоверно увеличена в сравнении с группой контроля у пациентов с ГЭРБ – на 28%, с АГ – на 24% и с АГ, сочетанной с ГЭРБ, – на 26%. Отношения максимальных скоростей раннего и позднего наполнения были достоверно снижены

в сравнении с группой контроля у пациентов с ГЭРБ – на 16,2%, с АГ – на 22,6% и у пациентов с АГ, сочетанной с ГЭРБ, – на 25,9%.

Нами проводилось изучение возможной корреляционной связи между эзофагеальными симптомами ГЭРБ и показателями СМАД и ЭхоКГ у пациентов с АГ, сочетанной с ГЭРБ. При этом выявлялась достоверная средняя прямая корреляционная связь в дневные часы между изжогой и показателями САД, ДАД, вариабельностью ритма для САД, суточным индексом для САД, средним пульсовым давлением, максимальным САД и ДАД. В ночные часы выявлялась достоверная средняя прямая корреляционная связь между изжогой и САД, ДАД, вариабельностью ритма для САД, средним пульсовым давлением, максимальным САД и ДАД.

В дневные часы достоверная средняя прямая корреляционная связь выявлялась между отрыжкой и САД, ДАД, вариабельностью ритма для САД и ДАД, средним пульсовым давлением, максимальным САД и ДАД. Средняя прямая корреляционная связь выявлялась в ночные часы между отрыжкой и показателями САД, ДАД, вариабельностью ритма для САД и ДАД, средним пульсовым давлением и максимальным ДАД. Сильная достоверная прямая корреляционная связь выявлялась между отрыжкой и максимальным САД.

Отмечалась достоверная средняя прямая корреляционная связь в дневные часы между горечью и САД, ДАД, вариабельностью ритма для САД и ДАД, средним пульсовым давлением, максимальным САД и ДАД. В ночные часы достоверная средняя прямая корреляционная связь выявлялась между горечью во рту и показателями САД, ДАД, индексом времени для ДАД, вариабельностью ритма для САД и ДАД, средним пульсовым давлением и максимальным ДАД. Сильная прямая корреляционная связь выявляется между горечью во рту и максимальным САД.

Сильная достоверная прямая корреляционная связь в дневные часы выявлялась между срыгиванием и САД, ДАД, индексом времени для САД и ДАД, вариабельностью ритма для САД и ДАД, максимальным ДАД. Средняя достоверная корреляционная связь выявлялась между срыгиванием и средним пуль-

совым давлением, максимальным САД. В ночные часы выявлялась достоверная средняя прямая корреляционная связь между срыгиванием и показателями САД, ДАД, вариабельностью ритма для САД и ДАД, средним пульсовым давлением, максимальным ДАД и САД.

Изучалась возможная корреляционная связь между выраженностью основных симптомов ГЭРБ и массой миокарда левого желудочка, определяемого с помощью ЭхоКГ исследования. При этом имелась прямая средняя корреляционная связь между выраженностью основных симптомов ГЭРБ (изжоги, отрыжки, горечи во рту, срыгивания) и ММЛЖ. Чем больше была ММЛЖ, тем выраженней были симптомы ГЭРБ. Выраженность симптомов ГЭРБ также напрямую была связана с ОПСС. Чем выше были показатели ОПСС, тем выраженней были симтомы ГЭРБ. При этом имелась прямая достоверная корреляционная связь между симптомами ГЭРБ (изжога горечь во рту, срыгивание) и ОПСС.

Кроме того, выраженность изжоги напрямую была связана с показателями систолической и диастолической функции миокарда. Так, с увеличением КДР ЛЖ, КСР ЛЖ, КДО ЛЖ, КСО ЛЖ, ТЗСЛЖ, ТМЖП, показателя А и снижением УИ ЛЖ, ФВ ЛЖ, СИ, степени укорочения переднезаднего размера ЛЖ, показателя Е и соотношения Е/А достоверно увеличивалась выраженность изжоги. При этом выявлялась достоверная средняя прямая корреляционная связь между изжогой и КДР ЛЖ, КСР ЛЖ, КДО ЛЖ, КСО ЛЖ, ФВ ЛЖ, СИ; ТЗСЛЖ, ТМЖП, ΔS, Е, А, Е/А. Сильная достоверная прямая корреляционная связь выявлялась между изжогой и УИ ЛЖ.

Средняя достоверная прямая корреляционная связь выявлялась между отрыжкой и КДР ЛЖ, КСР ЛЖ, КДО ЛЖ, КСО ЛЖ, УИ ЛЖ, ФВ ЛЖ, СИ, ТЗСЛЖ, ТМЖП, ΔS, Е, А, Е/А.

Средняя достоверная прямая корреляционная связь выявлялась между горечью во рту и КДР ЛЖ, КСР ЛЖ, КДО ЛЖ, КСО ЛЖ, УИ ЛЖ, ФВ ЛЖ, СИ, ТЗСЛЖ, ТМЖП, ΔS, Е, А. Сильная достоверная прямая корреляционная связь выявлялась между горечью во рту и соотношением Е/А.

Средняя достоверная прямая корреляционная связь выявлялась между срыгиванием и КСР ЛЖ, КДО ЛЖ, КДИ ЛЖ, КСИ ЛЖ, УО ЛЖ, УИ ЛЖ, ФВ ЛЖ, СИ, ТМЖП, ΔS, Е, соотношением Е/А. Сильная достоверная прямая корреляционная связь выявлялась между срыгиванием и КДР ЛЖ, КСО ЛЖ; ТЗСЛЖ, показателем А.

Проведенные исследования показали тесную связь ГЭРБ с АГ. В то же время недостаточно разработаны подходы к лечению ГЭРБ, коморбидной с АГ. С целью оптимизации лечения было обследовано 57 пациентов АГ, сочетанной с ГЭРБ. Среди них было 32 мужчин и 25 женщин. Средний возраст пациентов составил 49,5±0,8 лет. Методом рандомизации с использованием таблиц случайных чисел пациенты были разделены на две группы. В первой группе лечение получали 29 пациентов, во второй – 28.В обеих группах пациенты получали антигипертензивную и антирефлюксную терапию.

Антигипертензивная терапия в обеих группах проводилась преимущественно ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (периндоприл, или лизиноприл), которая при неэффективности монотерапии дополнялась назначением диуретиков (арифон), антагонистов кальция (амлодипин) и/или бета-блокаторов (бисопролол).

Антирефлюксная терапия в обеих группах пациентов включала в себя проведение мероприятий по изменению образа жизни и медикаментозную терапии [75]. С целью медикаментозной терапии пациенты в обеих группах принимали внутрь лансопразол в таблетках по 30 мг, по 1 таблетке 2 раза в день за один час до еды. У пациентов второй группы медикаментозная антирефлюксная терапия была усилена приемом внутрь итоприда гидрохлорида в таблетках по 50 мг, по 1таблетке 3 раза в день. Т.е. пациенты второй группы получали двойную медикаментозную антирефлюксную терапию.

Лечение в обеих группах больных проводили в течение пяти недель. Эндоскопический контроль пациентов проводился один раз в неделю. После наступления клинико-эндоскопической ремиссии пациентов переводили на терапию «по требованию».

Проведенные исследования показали, что более эффективной оказалась применяемая во второй группе пациентов двойная антирефлюксная терапия. Так, в первой группе пациентов изжога исчезла у 88%, срыгивание - у 66,7%, отрыжка - у 73,3%, горечь во рту - у 81,8%, тошнота и одинофагия – у 100% пролеченных пациентов. Во второй группе изжога исчела у 96,3%, срыгивание - у 88,9%, отрыжка - у 88,2%, горечь во рту - у 92,8%, тошнота и одинофагия – у 100% пролеченных пациентов.

При этом более раннее исчезновение симптомов ГЭРБ отмечалось у пациентов второй группы. Так, в первой группе пациентов изжога исчезла на 7,8, срыгивание – на 8,3, отрыжка – на 8,6, горечь во рту – на 7,8, тошнота - на 6,7 и одинофагия – на 5,5 дни лечения. Во второй группе указанные симптомы исчезли на 5,8; 6,6; 6,1; 6,6; 4 и 4,5 дни лечения соответственно.

В результате лечения было установлено, что двойная медикаментозная антирефлюксная терапия приводит к более значимому уменьшению выраженности эзофагеальных симптомов: изжоги, отрыжки, горечи во рту, срыгивания. Так, суммарное количество баллов эзофагеальных симптомов у пациентов первой группы при исходных показателях 8,38±0,94 на третий день лечения уменьшилась до 6,38±0,75 (P=0,06). У пациентов второй группы при исходных показателях 9±0,9 балла суммарное количество баллов уменьшилось до 5,31±0,58 (P=0,003). На седьмой день лечения суммарное количество баллов уменьшилось у пациентов первой группы - до 4,46±0,63 (P=0,002), второй группы – до3,23±0,34 (P<0,001). На 14 день лечения суммарное количество баллов уменьшилось у пациентов первой группы – до 2,83±0,41 (P<0,001), второй группы – до 2,62±0,27 (P<0,001).

Положительная эндоскопическая динамика отмечалась в обеих группах больных. В то же время имелись некоторые различия в сроках эндоскопической ремиссии. Так, в первой группе гиперемия пищевода исчезла у 26 (89,6%), эрозии пищевода – у 13 (81,3%) пролеченных пациентов. Во второй группе гиперемия пищевода исчезла у 28 (100%), эрозии пищевода – у 18 (100%) пролеченных пациентов. При этом гиперемия пищевода в первой груп-

пе пациентов исчезла на 32,8±0,8 день лечения, во второй группе – на 29,3±1,1 день лечения (P=0,012). Эрозии пищевода в первой группе пациентов исчезли на 34,5±0,6 день лечения, во второй группе – на 31,1±0,8 день лечения (P=0,014).

Таким образом, проведенные исследования показали, что двойная терапия с использованием комбинации лансопразола с итоприда гидрохлоридом приводит к более ранней клинико-эндоскопической ремиссии заболевания и достоверно улучшает результаты лечения ГЭРБ у пациентов с АГ.

ВЫВОДЫ

1. У 59,6% пациентов с артериальной гипертензией, сочетанной с эндоскопически позитивной формой гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, выявляются эрозии пищевода, при этом у 38,6% - отдельные несливающиеся эрозии и у 21% – сливающиеся. Недостаточность кардиального отдела пищевода выявляется у 47,4% пациентов, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы - у 17,5% пациентов, недостаточность привратника – у 21,1% пациентов и дуодено-гастральный рефлюкс – у 24,6% пациентов. Гистологически у этих пациентов в СО пищевода выявлялись: пролиферация эпителиального покрова и собственной пластинки слизистой, атрофия и вакуольная дистрофия шиповатого слоя с расширением межклеточных пространств, акантозом многослойного плоского эпттелия, клеточной инфильтрацией эпителия и собственной пластинки слизистой лимфоцитами, нейтрофилами, эозинофилами, плазмоцитами. При этом установлено, что нарастание тяжести течения АГ приводит к увеличению клеточной инфильтрации СО пищевода.
2. У пациентов с артериальной гипертензией, коморбидной с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, выявляются нарушения основных функций миокарда. При этом по данным электрокардиографии и холтеровского мониторирования ЭКГ, у 7% пациентов выявляются нарушения автоматизма сердца, у 45,6% - нарушения проводимости сердца, у 89,5% - нарушения возбудимости и у 33,3% - нарушения реполяризации. Эхокардиографические измене-

ния проявляются более значимыми нарушениями систолической и диастолической функций левого желудочка в отличие от пациентов с изолированно протекающей артериальной гипертензией.

3. У пациентов с артериальной гипертензией, коморбидной с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, выявлена статистически значимая прямая корреляционная связь показателей суточного мониторирования артериального давления и эхокардиографии с эзофагеальными симптомами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (изжогой, отрыжкой, горечью во рту, срыгиванием).

4. Применение у пациентов с артериальной гипертензией, коморбидной с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, на фоне антигипертензивной терапии комбинации лансопразола с итоприда гидрохлоридом приводит к более раннему исчезновению клинико-эндоскопических симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в отличие от пациентов, получавших монотерапию лансопразолом.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с артериальной гипертензией с целью ранней диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни необходимо целенаправленное исследование пищевода с обязательным проведением эзофагогастродуоденоскопии и гистологическим исследованием эзофагобиоптата.

2. У пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью с целью ранней диагностики сердечно-сосудистых нарушений необходимо комплексное исследование сердечно-сосудистой системы с проведением электрокардиографии, холтеровского мониторирования электрокардиограммы, суточного мониторирования артериального давления и эхокардиографии.

3. На фоне антигипертензивной терапии у пациентов с артериальной гипертензией, сочетанной с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, необходимо проведение антирефлюксной терапии. Хорошо себя зарекомендовала

двойная терапия с применением ингибитора протонной помпы лансопразола по 30 мг внутрь 2 раза в день за 1 час до еды в комбинации с прокинетиком итоприда гидрохлоридом по 50 мг внутрь 3 раза в день за 30 минут до еды в течение 4-6 недель.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абу Али Ибн Сина. Канон врачебной науки. – Ташкент, 1981. – С.267-273.

2. Алексеева О.П. Эндоскопически негативная гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь как причина болей в левой половине груди: дифференциальная диагностика с ишемической болезнью сердца // Российский журнал гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. – 2001. – №6. – С.81-84.

3. Алексеева О.П., Долбин И.В. Коронарный синдром Х - одна из внепищеводных масок гастроэзофагеальной рефлюксной болезни? // Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол.- 2003.- № 6.- С. 33-36.

4. Бабак О.Я., Шапошникова Ю.Н.. Эзофагеальные и экстраэзофагеальные проявления ГЭРБ: основы диагностики и лечения. URL: http://www.medlinks.ru/article.php?sid=41004 (дата обращения: 22.07.2013).

5. Безшейко В.Г. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: модификация образа жизни и фармакотерапия с позиций доказательной медицины. URL: http://www.umj.com.ua/?p=59127#! (дата обращения: 13.02.2016).

6. Беленков Ю.Н., Оганов Р.Г. Кардиология.- ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 848 с.

7. Белостоцкий И.И. Влияние α- и β-блокаторов адренорецепторов и блокаторов кальциевых каналов на тяжесть ацетатной язвы // Гастроэнтерология С.-Петербурга. – 2002. – №2 - 3. – С. 26.

8. Береснева Л.Н., Хлынова О.В., Агафонов А.В. Ремоделирование аорты у больных артериальной гипертензией, ассоциированной с кислотозависимыми

заболеваниями. URL: http://dkmsc.ru/gastroenterologiya/item/24-remodelirovanie-aorty-u-bol-ny-kh-arterial-noi-gipertenziei-assotciirovannoi-s-kislotozavisimy-mi-zabolevaniiami (дата обращения: 04.05.2016).

9. Бордин Д.С. Новый подход к повышению эффективности ингибиторов протонной помпы у больного гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // Лечащий врач. − 2015. − №2. − С.47-51.

10. Бордин Д.С., Колбасников С.В. Патогенетические основы развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Диагностика и лечение // Вестник семейной медицины. – 2013. – № 1. – С. 30-34.

11. Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и др. Артериальная гипертония среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЭ // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. - №13(4). – С.4-14.

12. Васильев Ю.В. Гастроэзофагельная рефлюксная болезнь: патогенез, диагностика, медикаментозное лечение // Consilium medicum. Приложение. − 2002. − № 3. − С. 3 - 11.

13. Гастроэзофагеальная рефлюскная болезнь / Под ред. Л.Б. Лазебника – М.: Медпрактика, 2012. – С. 9.

14. Гребнев А.Л. Нейрогуморальная регуляция пищеварения. - М: Медицина 1983. – С. 288.

15. Жихарева Н.С. ГЭРБ: Современные вопросы патогенеза, диагностики, терапии. URL: http://medi.ru/doc/j0107109.htm (дата обращения: 16.03.2015).

16. Захарова Н. В. Ингибиторы протонной помпы с позиции эффективности и безопасности // Врач. − 2013. − Т. 10. − С. 10–13.

17. Звенигородская Л.А., Лазебник Л.Б., Таранченко Ю.В. Клинико-диагностические особенности заболеваний органов пищеварения у больных с сопутствующей патологией сердечно-сосудистой системы //Экспер. и клин. гастроэнтерол. – 2003. – №5. – С. 139 - 140.

18. Звенигородская Л.А., Чурикова А.А. Особенности терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни при ишемической болезни сердца. URL: http://umedp.ru/articles/gastro_5_2012/osobennosti_terapii_gastroezofagealnoy_refl yuksnoy_bolezni_pri_ishemicheskoy_bolezni_serdtsa.html(дата обращения: 11.06.2016).

19. Ивашкин В.Т., Трухманов. А.С. Болезни пищевода.- М.: Триада-Х, 2000.- С. 8-17.

20. Ивашкин В.Т., Кузнецов Н.Е., Шаталова А.М. и др. Дифференциальный диагноз ишемической болезни сердца и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.- 2000.- Т. 10. – № 5.- С. 7-11.

21. Исаков В.А., Морозов С. В., Ставраки Е. С. и др. Анализ распространенности изжоги: национальное эпидемиологическое исследование взрослого городского населения (АРИАДНА) // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. −2008. − № 1. − С. 20-29.

22. Каримов Ш.И., Кротов Н.Ф., Байбекова Э.М. Изменение структуры слизистой оболочки желудка при хроническом нарушении висцерального кровообращения // Хирургия. – 1989. – №3. – С. 73-78.

23. Качина А.А., Хлынова О.В. Особенности течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и артериальной гипертензии у больных с ожирением // Врач-аспирант. – 2013. – Т. 56. – № 1. – С. 203–207.

24. Китаева Е.А. Хронобиологические особенности сердечного ритма и артериального давления у больных с кислотозависимыми заболеваниями в сочетании с артериальной гипертензией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Пермь, 2011 – 24 с.

25. Китаева Е.А., Туев А.В., Хлынова О.В. Вариабельность ритма сердца у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с кислотозависимыми заболеваниями // Пермск. мед. журн. - 2010. - № 27 (5). - С. 26-32.

26. Кляритская И.Л., Балабанцева А.П. Эффективность лансопрола в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Кримський терапевтичний журнал. − 2012. − №1. − С. 53-56.

27. Козлова И.В., Логинов С.В., Шварц Ю.Г. Гастроэзофагеальный рефлюкс и степень эзофагита у больных ишемической болезнью сердца: влияние на показатели реполяризации миокарда и вариабельность сердечного ритма // Клин. медицина. – 2004. – №9. – С. 33-35.

28. Кокаровцева Л.В. Особенности течения артериальной гипертензии, ассоциированной с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Пермь, 2009 – 22 с.

29. Комисаренко И.А. Особенности лечения ишемической болезни сердца у больных с заболеваниями желудочно-кишечного тракта // Тер. архив. – 2006. - №2. - С. 72-76.

30. Комисаренко И.А. Применение бета-адреноблокаторов у пожилых больных с артериальной гипертонией на фоне желудочно-кишечных расстройств // Экспер. и клин. гастроэнтерол. – 2002. – №4. – С. 18 - 20.

31. Крылов А.А. К проблеме сочетаемости заболеваний // Клин. мед. – 2000. - №1. – С. 56-68.

32. Кузьмина А.Ю. Состояние сердечно-сосудистой системы при патологии верхнего отдела желудочно-кишечного тракта // Лечащий врач. –2004. – №4. – С. 28–32.

33. Курята А.В., Зак М.Ю., Филиппова А.Ю. Эффективность антигипертензивной терапии дилтиаземом в комплексном лечении больных гипертонической болезнью в сочетании с патологией гастродуоденальной зоны // Укр. кардиол. журн. – 2003. – № 6. – С. 55–58.

34. Кушаковский М.С. Аритмии сердца (Расстройства сердечного ритма и нарушения проводимости. Причины, механизмы, электрокардиографическая и электрофизиологическая диагностика, клиника, лечение). Руководство для

врачей. Издание 2-е, дополненное, расширенное и частично переработанное. — СПб.: ИКФ «Фолиант», 1999. - 640 с.

35. Лазебник Л. Б., Бордин Д. С., Машарова А. А. и др. Факторы, влияющие на эффективность лечения ГЭРБ ингибиторами протонной помпы // Тер. архив. −2012. − №2. – С. 16–21.

36. Лазебник Л.Б., Бордин Д.С., Машарова А.А. и др. Эффективность лансоптола при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: результаты многоцентрового исследования ЛИДЕР // Экспер. и клин. гастроэнтерол. − 2010. − №7. − С. 112-120.

37. Лазебник Л.Б., Звенигородская И.Г., Горуновская И.Г. Язвенная болезнь у пожилых (клинические, морфофункциональные особенности, тактика лечения) // Экспер. и клин. гастроэнтерол. – 2004. - №1. – С. 125.

38. Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С. и др. Результаты многоцентрового исследования «Эпидемиология Гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России» («МЭГРЕ») // Терапевтический архив. – 2011. –№ 1. – С. 45 - 50.

39. Лазебник Л.Б., Михеева О.М., Ильченко А.А. и др. Применение β-блокаторов для лечения больных с артериальной гипертонией и нарушенной моторно-эвакуаторной функцией желудка // Клин. геронтол. – 2006. – №1. – С. 27–33.

40. Леушина Е.А., Чичерина Е.Н.. Артериальная гипертония и моторно-эвакуаторные нарушения желудка //Вятский медицинский вестник. - 2012. - №3 URL: /http://cyberleninka.ru/article/n/arterialnaya-gipertoniya-i-motorno-evakuatornye-narusheniya-zheludka (дата обращения: 19.12.2015).

41. Логинов С.В., Козлова И.В., Шварц Ю.Г. Нарушения сердечного ритма и реполяризации миокарда у пациентов с коронарной патологией в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. URL: http://www.medlinks.ru/article.php?sid=47648 (дата обращения: 17.04.2016).

42. Лупанов В.П. Лечение артериальной гипертонии у больных ишемической болезнью сердца // Русск. мед. журн. – 2002. – № 1. – С. 26 - 30.

43. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: от патогенеза к терапевтическим аспектам //Consilium medicum. – 2013. – №15(8). – С. 30-34.

44. Маев И.В., Юренев Г.Л., Бурков С.Г. и др. Бронхолегочные и орофарингеальные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. URL: http://www.consilium-medicum.com/article/7314 (дата обращения: 03.04.2013).

45.Машарова А.А., Бордин Д.С., Кожурина Т.С. и др. Преимущества пантопразола в терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: URL: http://www.lvrach.ru/2010/07/15081992/(дата обращения: 26.07.2015).

46. Машарова А.А., Ким В.А. Ингибиторы протонной помпы в лечении внепищеводных проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: от теории к практике. URL:http://www.medlinks.ru/article.php?sid=56303 (дата обращения: 23.07.2013).

47. Международная классификация болезней 10 пересмотра - URL: http://mkb-10.com/(дата обращения: 14.01.2016).

48. Минушкин О.Н., Зверков И.В., Лоранская И.Д. и др. Новая технология лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2012. – № 1. – С. 81–84.

49. Михеева О.М., Лазебник Л.Б., Белостоцкий Н.И. и др. Клинико-экспериментальное обоснование положительного воздействия гипотензивных препаратов на дефект слизистой оболочки желудка при ЯБ // Экспер. и клин. гастроэнтерол. – 2007. – №5. – С. 11 - 20.

50. Мовшович Б.Л., Осадчук М.М. Значение эндотелин-1- и нейротензин-продуцирующих клеток в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Алгоритм диагностики, прогноза и ведения пациентов // Гастроэнтерология. - 2012. - № 1 (20). - С. 38 - 42.

51. Морозов С.В., Кучерявый Ю.А. Лечение больных неэрозивной формой гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Современный взгляд на проблему. URL: http://www.medicusamicus.com/index.php?action=4x2951x2 (дата обращения: 19.04.2016).

52. Николаев Ю.А., Севостьянова Е.В., Митрофанов И.М. и др. Особенности встречаемости артериальной гипертензии сочетанной с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в современной клинике внутренних болезней // Межд. журн. прикладных и фундамент. исследований. – 2015. – № 10 – С. 244-248. URL: http: //www.rae.ru/upfs/?section=content&op=show_article&article_id=7477(дата обращения: 19.12.2015).

53. Никонов Е.Л. Влияние антигипертензивной терапии на состояние слизистой оболочки желудка у больных артериальной гипертензией и остеоартритом, длительно принимающих нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) // Росс. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2001. –№5. – С. 49.

54. Осадчук М.М. Пациент с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в общей врачебной практике: алгоритм диагноза, индивидуализация вмешательства: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - Самара, 2010. –26.

55. Осадчук М.А., Осадчук А.М., Балашов Д.В. и др. Рефрактерная форма гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: клинико-эндоскопические, функциональные и морфофункциональные критерии. URL: http://www.gastro-j.ru/article/321-refrakternaya-forma-gastroezofagealnoy-reflyuksnoy-bolezni-kliniko-endoskopicheskie-funktsionaln/show/full/ (дата обращения: 12.03.2015).

56. Палушкина М.Г. Различные формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: клинические, иммуногистохимические особенности и оптимизация вмешательства: Автореф. дисс…….канд.мед.наук. - Астрахань, 2013-27 с.

57. Папикян Г.А., Хачатрян Г.С., Багдасарян Э.Г. Компьютерная оценка некоторых признаков язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // Клин. мед. – 1992. – № 11–12. – С. 46 - 48.

58. Погромов А.П., Батурова В.Ю., Дымшиц М.А. Принципы терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных ИБС и АГ. URL: http://www.rmj.ru/articles/bolezni_organov_pishchevareniya/Principy_terapii_gastroezofagealynoy_reflyuksnoy_bolezni_u_bolynyh_IBS_i_AG/(дата обращения: 10.08.2016).

59. Приворотский В.Ф., Луппова Н.Е. Кислотозависимые заболевания у детей (клиническая картина, диагностика, лечение) /Учеб. пособие. 2-е изд., испр. и доп.URL: http://www.gastroscan.ru/literature/203/(дата обращения: 27.03.2015).

60. Рекомендации по лечению артериальной гипертонии ESH/ESC 2013. URL: http://www.scardio.ru/content/Guidelines/ESChypertension2013.pdf (дата обращения: 22.03.2015).

61. Рыкова С.М., Погромов А.П., Дюкова Г.М., Вейн А.М. Психовегетативные нарушения у больных сфункциональными расстройствами верхних отделов желудочно-кишечного тракта и гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. //Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.- 2003.- №4.- С.- 21 - 25.

62. Самсонов А.А., Казюлин А.Н., Сальман Н, Лебедева Е.Г. Роль сосудистой патологии в патогенезе язвенной болезни // Терапевтический архив. - 1992. - № 64 (2). - С. 138-141.

63. Самсонова М.Г. Роль висцерального кровотока при заболеваниях органов пищеварения // Росс.гастроэнтерол. журн. – 2000. – № 1. – С. 17–24.

64. Симонов Ю.В. Клиническое значение ГЭРБ у больных стабильной стенокардией // Экспер. и клин.гастроэнтерол. – 2008. – №6. –С. 92—100.

65. Смирнов Ю.В., Ослопов В.Н., Билич И.Л. Эпидемиологические аспекты сочетания артериальной гипертонии и язвенной болезни // Тер.архив. – 2006. - №2. – С. 48—52.

66. Таранченко Ю.В., Звенигородская Л.А. Дифференциальная диагностика загрудинных болей при сочетании гастроэзофагеальнойрефлюксной болезни с ишемической болезнью сердца // Consilium Medicum. - 2002. - Т. 4. - № 6. - С. 3-4.

67. Ткач С.М. Современные подходы к инициальному и противорецидивному лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезнию. URL: http://www.mif-ua.com/archive/article/41562(дата обращения: 22.05.2016).

68. Трухан Д.И., Тарасова Л.В., Гришечкина И.А. Прокинетики: в фокусе внимания итоприда гидрохлорид. URL: http://www.medlinks.ru/article.php?sid=66113 (дата обращения: 12.05.2016).

69. Туев А.В., Китаева Е.А., Хлынова О.В. Особенности суточного профиля АД у пациентов с эссенциальной АГ, ассоциированной с кислотозависимыми заболеваниями //Росс.кардиол. журн. – 2010. – №6. – С. 4-7.

70. Фадеенко Г.Д. Внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Здоров’я України. – 2006. – № 9. – С. 26 – 27.

71. Хендерсон Д.М. Патофизиология органов пищеварения: патофизиология и клиническая медицина, обсуждение историй болезней. - М.: БИНОМ, 2012. – 272 с.

72. Хлынова О.В., Туев А.В., Береснева Л.Н. и др. Проблема коморбидности артериальной гипертонии и кислотозависимых заболеваний // Тер.архив – 2013. - №5. – С.101-106.

73. Хлынова О.В., Туев А.В., Кокаровцева Л.В., Китаева Е.А. Структурно-функциональное состояние миокарда у больных артериальной гипертензией, ассоциированной с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // Уральский мед.журн. – 2010. – 10. – С.37-41.

74. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Шальнова С.А. и др. Распространенность факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертонией // Кардиология. – 2014. - №10. - С.4 – 12.

75. Чамсутдинов Н.У., Ахмедова М.Д., Абдулманапова Д.Н. Внутренние болезни /т.3. Заболевания органов пищеварения. – М., 2010. – 352 с.

76. Чернин В.В., Фомина Л.А. Патогенетические основы применения антагонистов кальция в лечении рецидива язвенной болезни // Экспер. и клин.гастроэнтерол. – 2003. – № 4. – С. 44–48.

77. Чикунова М.В., Хлынов И.Б. Распространенность симптомов диспепсии в популяции // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. − 2014. − №3. − С. 37-42. URL: // http://www.gastroscan.ru/literature/authors/7719 (дата обращения: 10.02.2016).

78. Шалимов А.А, Шалимов С.А., Копчак В.М. Роль хронической ишемии в развитии патологии органов пищеварения // Клин.хир. – 1980. – №11. – С. 20–24.

79. Шаповалова М.М. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и нейрогенные аритмии сердца //Молодой учёный. – 2014. – № 5 (64). – С.165-168.

80. Шептулин А.А. Патофизиологические и клинические аспекты сочетания гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и функциональной диспепсии // Гастроэнтерология и гепатология: новости, мнения, обучение. − 2012. − № 2. URL: http: //www.gastroscan.ru/literature/authors/7018 (дата обращения: 07.05.2016).

81. ШкольниковаМ.А. Синдром удлиненного интервала QT. – М.: Медпрактика, 2001. - С. 46-80.

82. Щербинина М.Б., Будзак И.Я.. Кардиальные проявления гастроэзофагеальнойрефлюксной болезни: тактика ведения пациентов // Сучасна гастроентерологія. – № 2 (40). – 2008. – С.34-39.

83. Abdel-Rahman A.A., Abdel-Rahman S.I., Abdel-Aleem J.A. et all. Formalation of sustained release itopride hydrochloride matrix tablets using direct compression technique // Unique J. of pharmaceutical and biological sciences. – 2013. – Vol. 1(03). – P. 72-81. URL.http://www.aun.edu.eg/uploaded_full_txt/21642_full_(дата обращения: 03.01.2016).

84. Altan E., Blondeau K., Pauwels A.et all. Evolving pharmacological approaches in gastroesophageal reflux disease // Expert opin emerg drugs.–2012. – Vol.17 (3). – P.347–359.

85. Altomare A.,Guarino M.P.L.,Cocca S.et all.Gastroesophageal reflux disease: update on inflammation and symptom perception // World. J. Gastroenterol. −2013.– Vol.19. – P. 6523–6528.

86. Ates F., Vaezi M.F. New approaches to management of PPI-refractory gastroesophageal reflux disease // Curr.treat.options gastroenterol. – 2014. – Vol. 12. – P. 18-33.

87. Badillo R, Francis D. Diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease // World J. of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics. – 2014. – №5 (3). – P. 105-112.

88. Baniukiewich A. Gastroesophageal reflux disease // Gut. - 1996. - 39 (suppl. 3). - P.345.

89.Bashashati M., Hejazi R.A., Andrews C.N. et all. Gastroesophageal reflux symptoms not responding to proton pump inhibitor: GERD, NERD, NARD, esophageal hypersensitivity or dyspepsia? // Can. J. Gastroenterol.Hepatol.-2014. - Vol.28 (6). – P. 335–341.

90. Becker V., Grotz S., Schlag C. et all. Positive predictors for gastroesophageal reflux disease and the therapeutic response to proton-pump inhibitors // World J. Gastroenterol. – 2014. – Vol. 20 (14). – P. 4017-4024.

91. Bjorkman E.V., Edebo A., Oltean M. et all. Esophageal barrier function and tight junction expression in healthy subjects and patients with gastroesophageal ref-

lux disease: functionality of esophageal mucosa exposed to bile salt and trypsin in vitro // Scand. J. Gastroenterol. – 2013. –Vol. 48. – P. 1118 - 1126.

92. Blaut, U., Dobrek L., Laskiewicz J., Thor P.J. Disturbances of the autonomic nervous system in gastroesophageal reflux disease // Folia Med. Cracov. – 2001 – Vol. 42 (1–2) – P. 63–73.

93. Borjesson M., Albertsson P., Dellborg M. et al. Esophageal dysfunction in Syndrome X // Amer. J. Cardiol.-1998. - Vol. 82.-P. 1187-1191.

94. Bredenoord A.J. Mechanisms of reflux perception in gastroesophageal reflux disease: a review // Am. J. Gastroenterol.–2012. – Vol.107. – P. 8 - 15.

95. Bredenoord A.J.; Pandolfino J.E.; Smout A.J. Gastro-oesophageal reflux disease // Lancet. – 2013. – Vol.381, Issue 9870. – P. 949.

96. Broad J., Hughes F., Chin-Aleong J. et all. Regionally dependent neuromuscular functions of motilin and 5-HT_4receptors in human isolated esophageal body and gastric fundus // Neurogastroenterol. motil. – 2014. – Vol. 26. – № 9 – P. 1311-1322. URL: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/nmo.12394/abstract(дата обращения: 03.01.2016).

97. Brzozowski T., Ptak-Belowska A., Kwiecien S. et al. Novel concept in the mechanism of injury and protection of gastric mucosa: role of renin-angiotensin system and active metabolites of angiotensin // Curr. Med. Chem. – 2012. – Vol. 19. – P. 55-62.

98. Bunch T.S., Packer D.L., Jahangir A. et all. Long-term risk of atrial fibrillation with symptomatic gastroesphageal reflux disease and esophagitis // Am. J. Cardiol. 2008. – Vol. 102 (9). – P. 1207–1211.

99. Castro R. The need for novel GORD diagnostic tools. URL: http://www.ueg.eu/education/latest-news/article/article/the-need-for-novel-gord-diagnostic-tools-1/(дата обращения: 04.01.2016).

100. Chait M.M. Gastroesophageal reflux disease: current evaluation and management. URL: http: //www.scitechnol.com/gastroesophageal-reflux-disease-current-evaluation-and-management-BC0I.pdf(дата обращения: 04.01.2016).

101. Chen C.L., Hsu P.I. Current advances in the diagnosis and treatment of nonerosive reflux disease // Gastroenterol. res. pract. URL: http: //dx.doi.org/10.1155/2013/653989 (датаобращения: 06.01.2016).

102. Cho Y.K., Choi M.G., Park E.Y. et all. Effect of mosapride combined with esomeprazole improves esophageal peristaltic function in patients with gastroesophageal reflux disease: a study using high resolution manometry //Dig. dis. sci. −2013.– Vol. 58 (4). –P. 1035–1041.

103. Chun B.J., Lee D.S. The effect of itopride combined with 'lansoprazole in patients with laryngopharyngeal reflux disease // Eur. Arch. Otorhinolaryngol. – 2013. – Vol. 270 (4). – P. 1385- 1390.

104. Cohen E., Bolus R., Khanna D. et all. GERD Symptoms in the General Population: Prevalence and Severity Versus Care-Seeking Patients // Dig Dis Sci. - 2014. –Vol. 59 (10). – P.2488–2496.

105. Coss-Adame E., Erdogan A., Rao S.S. Treatment of esophageal (noncardiac) chest pain: an expert review // Clin. Gastroenterol.Hepatol.–2014. – Vol. 12 (8). − P. 1224-1245.

106. Coss-Adame E., Rao S.S.C. A review of esophageal chest pain // Gastroenterology. Hepatology.− 2015.− Vol.11, Issue 11. URL: http://www. gastroenterologyandhepatology.net/index.php/archives/november-2015/a-review-of-esophageal-chest-pain/(датаобращения: 10.01.2016).

107. Croft R.J., Menon G.P., Marston A. Does intestinal angina exist? A critical study of obstructed visceral arteries // Br. J. Surg. – 1981. – Vol. 68. – P. 316 – 318.

108. Cuomo R., De Giorgi F., Adinolfi L. et al. Oesophageal acid exposure and altered neurocardiac function in patients with GERD and idiopathic cardiac dysrhythmias // Aliment. Pharmacol.Ther.- 2006.- Vol. 24.- P. 361 - 370.

109. Day C.P., McComb J.M., Campbell R.W.F. QT dispersion: an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals // Br. Heart.J.–1990. – P. 342-344.

110. Dent J, Brun J., Fendricketal A.M. Anevidence-based appraisal of reflux disease management -the Genval Workshopreport //Gut. - 1999. - Vol. 44. - P. 1-16.

111. Dickman R., Maradey-Romero C., Gingold-Belfer R. et all. Unmet Needs in the Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease // Neurogastroenterol. motil. – 2015. – Vol. 21(3). – P. 309–319.

112. Dite P., Rydlo M., Dockal M. et all. A prokinetic agent with a dual effect - itopride – in the treatment of dysmotility // EMJ Gastroenterol. – 2014. − №3. – P.42-47.

113. Eherer A. Management of gastroesophageal reflux disease: lifestyle modification and alternative approaches // Dig Dis. – 2014. – Vol. 32 (1-2). – P. 149-151.

114. El-Serag H.B., Sweet S., Winchester C.C., Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: A systematic review // Gut. - 2014. - Vol. 63. - P. 871 - 880. URL.:http://www.researchgate.net/publication/278124434 _Update_on_the_epidemiology_of_gastro-oesophageal_reflux_disease_A_systematic_review (датаобращения: 06.01.2016).

115. Ender F., Labancz T., Rosivall L. Protective effects of inhibition of the renin-angiotensin system against gastric mucosal lesions induced by cold-restraint in the rat// Acta Physiol. Hung. – 1993. – Vol. 81 (1). – P. 13–18.

116. Eslick G.D., Fass R. Nonncardiac chest pain: evolution and treatment // Gastroenterol. Clin.Am. – 2003. – Vol. 32. – P. 531 – 552.

117. Fadieienko G, Gridniev O. Features manifestations comorbid currents of gastroesophageal reflux disease and arterial hypertension depending on the degree of arterial hypertension // Georgian Med. News.hypertension. – 2015. – Vol. 248. – P.21-29.

118. Fass R., Achem S.R. Noncardiac chest pain: diagnostic evaluation // Dis Esophagus. – 2012. – Vol.25. – P. 89–101.

119. Mohit K Turagam, Miguel A Leal, Abraham G Kocheril. Atrial Fibrillation and Acid Reflux Disease.URL.:http:// www.researchgate.net/publication/221817659_Atrial_Fibrillation_and_Acid_Reflux_Disease (датаобращения: 24.10.2016).

120. FloriaM., Drug V.L. Atrial fibrillation and gastroesophageal reflux disease: From the cardiologist perspective // World J. Gastroenterol. – 2015. – Vol. 21(10). – P. 3154–3156.

121. Fruergaard P., Launbjerg J., Hesse B. et al. The diagnoses of patients admitted with acute chest pain but without myocardial infarction // Eur. Heart. J. - 1996. - Vol. 17.- № 7. - P. 1028-1034.

122. Fuchs K.H, Babic B., Breithaupt W. et al. EAES recommendations for the management of gastroesophageal reflux disease // Surg. Endosc. – 2014. – Vol. 28. – P. 1753–1773.

123.Gaillet G., Favelle O., Guilleminault L. et all. Gastroesophageal reflux disease is a risk factor for severity of organizing pneumonia // Respiration. –2015. – Vol. 89(2). – P. 119-126.

124. Galindo G, Vassalle J, Marcus SN et all. Multimodality evaluation of patients with gastroesophageal reflux disease symptoms who have failed empiric proton pump inhibitor therapy // Dis Esophagus. – 2013. – Vol.26. – P.443–450.

125. Groarke J., O’Brien J., Go G. et all. Cost burden of non-specific chest pain admissions // Ir. J. Med. Sci. – 2013. – Vol. 182 (1). – P. 57-61.

126. Hallan A.,Bomme M., Hveem K.et all. Risk factors on the development of new-onset gastroesophageal reflux symptoms. A population-based prospective cohort study: the HUNT study // Am. J. Gastroenterol.– 2015. – Vol. 110 (3). – P. 393-400.

127. Harnik I.G. Gastroesophageal reflux disease // Ann. Intern. Med.–2015. – Vol. 163(1). URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26148292(датаобращения: 15.02.2016).

128. Haruma K,Kinoshita Y,Sakamoto Set all. Lifestyle factors and efficacy of lifestyle interventions in gastroesophageal reflux disease patients with functional dyspepsia: primary care perspectives from the LEGEND study // Intern. med. – 2015. – Vol. 54 (7). – P. 695-701. URL: http:// doi: 10.2169/internalmedicine.54.3056. Epub 2015 Apr 1(датаобращения: 14.04.2016).

129. Hayat J.O., Yazaki E., Moore A.T. et all. Objective detection of esophagopharyngeal reflux in patients with hoarseness and endoscopic signs of laryngeal inflammation // J. of clinical gastroenterology. – 2014. – Vol.48 (4). – P. 318–327.

130. Hayat J.O., Gabieta-Somnez S., Yazaki E. et all. Pepsin in saliva for the diagnosis of gastro-oesophageal reflux disease // Gut.– 2015. – Vol. 64(3). – P. 373-380.

131. Herregods T.V., Bredenoord A.J., Smout A.J. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease: new understanding in a new era // Neurogastroenterol.Motil.–2015. – Vol. 27 (9). – P. 1202-1213.

132. Hershcovici T., Achem S.R., Jha L.K.et all. Systematic review: The treatment of noncardiac chest pain //Aliment Pharmacol Ther.–2012. –Vol. 35. – P.5–14.

133. Hershcovici T., Fass R. Step-by-step management of refractory gastresophageal reflux disease // Dis Esophagus. – 2013. – Vol.26 (1). – P. 27-36.

134. Hom C, Vaezi MF. Extra-esophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease: diagnosis and treatment // Drugs. – 2013. – Vol.73. P. 1281–1295.

135. Huang C.C., Chan W.L., Luo J.C. Gastroesophageal reflux disease and atrial fibrillation: A nationwide population-based study. URL: http: //journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0047575 (датаобращения: 23.06.2016)

136. Huang X., Lv B., Zhang S. et al. Itopride therapy for functional dyspepsia: a meta-analysis // World J. Gastroenterol. – 2012. – Vol. 18. – P. 7371–7377.

137. Hui C.M., Padala S.K., Lavelle M. et all. Acute Coronary Syndrome: An Unusual Consequence of GERD // Case Rep. Cardiol. URL: http: //www.hindawi.com/journals/cric/2015/939641/ (датаобращения: 09.01.2016).

138. HunginA.P., RaghunantA.,WiklundI. Запределамиизжоги: системныйобзорвнепищеводныхпроявленийрефлюкс-индуцированныхзаболеваний // Gastroenterology. − 2008. −№ 1. − С. 40-52.

139. Husser D., Bollmann A., Kuchne C. et al. Evolution of nonn cardiac chest pain: diagnostic approach, coping strategies and quality of life // Eur. J. Pain.- 2006.- Vol. 10.- P. 51-55.

140. Igase M., Kohara K., Igase K. et all. Prevalence and associated clinical factors of GERD (gastro-esophageal reflux disease) in ischemic stroke patients. URL: http://www.omicsonline.org/prevalence-and-associated-clinical-factors-of-gerd-gastro-esophageal-reflux-disease-in-ischemic-stroke-patients-2155-9562.S8-004.pdf(дата обращения: 10.01.2016).

141. Iijima K, Shimosegawa T. Involvement of luminal nitric oxide in the pathogenesis of the gastroesophageal reflux disease spectrum // J.Gastroenterol.Hepatol. - 2014. – Vol. 29(5). - P.898-905.

142. Jarosz M., Taraszewska A. Risk factors for gastroesophageal reflux disease: the role of diet // Przegląd Gastroenterologiczny. – 2014. – Vol. 9 (5). – P. 297-301.

143. Jung S.H., Oh J.H., Jie B.S. et al. Typical symptoms rather than extraesophageal symptoms affect the quality of life in gastroesophageal reflux disease // Turk. J. Gastroenterol. – 2012. – Vol. 23(6). – P. 747–752. URL: http://turkjgastroenterol.org/sayilar/208/buyuk/13051.pdf(датаобращения: 07.01.2016).

144. Kahrilas P.J., Jonsson A., Denison H. et al. Regurgitation is less responsive to acid suppression than heartburn in patients with gastroesophageal reflux disease// Clin. Gastroenterol.Hepatol. – 2012. – Vol. 10(6). – P. 612-619.

145. Kahrilas P.J., McColl K., Fox M.et all. The acid pocket: a target for treatment in reflux disease? // Am. J. Gastroenterol.– 2013. – Vol.108(7). – P. 1058-64.

146. Kandulski A., Peitz U., Minkemoller K. et al. GERD assessment including pH metry predicts a high response rate to PPI standard therapy // BMC Gastroenterol. –2013. – Vol. 13. – P.12. URL: http: //paperity.org/p/56708662/gerd-assessment-including-ph-metry-predicts-a-high-response-rate-to-ppi-standard-therapy(датаобращения: 06.01.2016).

147. Kang J.H.-E., Kang J.Y. Lifestyle measures in the management of gastro-oesophageal reflux disease: clinical and pathophysiological considerations // Ther. Adv. Chronic Dis. – 2015.– Vol. 6(2). – P. 51–64.

148. Katz P.O., Gerson L.B., Vela M.F. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease //Am. J. Gastroenterol. – 2013. – Vol. 108. – P. 308-328.

149. Khan Ijaz A. Long QT syndrome: Diagnosis and management // American Heart Journal. - 2002 – Vol.143. – P. 7-14.

150. Khlynova O.V., Tuev A.V., Beresneva L.N. et all. The Problem of Concomitant Diseases with a Focus on the Cardiovascular System Condition in Patients with Arterial Hypertension and Acid-Related Diseases // Kazan. Med. Zh.–2013.– Vol. 94 (1). – P. 80-85.

151. Kinoshita Y., Miwa H., Sanada K.et all. Clinical characteristics and effectiveness of lansoprazole in Japanese patients with gastroesophageal reflux disease and dyspepsia // J. Gastroenterol.–2014. – Vol. 49(4). – P. 628-637.

152. Krarup A.L., Liao D., Gregersen H. et al. Nonspecific motility disorders, irritable esophagus, and chest pain // Annals of the New York academy of sciences. 2013. − Vol.1300. − P.96–109.

153. KubotaS., NakajiG., ShimazuH. et all. Further assessment of atrial fibrillation as a risk factor for gastroesophageal reflux disease: A multicenter questionnaire survey // Internal Medicine. – 2013. – Vol. 52 (21). – P. 2401-2407.

154. Kumar K.A., Janadharanan S.V, Reddy Y.S. et all. Method Development and validation for simultaneous estimation of pantoprazole sodium and Itopride hydrochloride in its bulk dosage forms by RP-HPLC // International J. of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. − 2013. – Vol. 5(1). – P.190-194.

155. Kumar R., Singh B., Sharma P. Comparative evaluation of itopride and domperidone in gastroesophageal reflux disease // Int. J. Basic Clin. Pharmacol.– 2014. − № 3(3).–P. 437-441. URL: https: //www.researchgate.net/publication/263619517_Comparative_evaluation_of_itopride_and_domperidone_in_gastroesophageal_reflux_disease(датаобращения: 16.02.2016).

156. Landy D.J. Atypical gastroesophageal reflux disease. URL: http://www.bgapc.com/2015/05/atypical-gastroesophageal-reflux-disease/(дата обращения: 07.01.2016).

157. Leary P.J.,BarrR.G., Bluemke D.A. et all. H_2 receptor antagonists and right ventricular morphology: The MESA right ventricle study // Annals of the American Thoracic Society. – 2014. – Vol. 11. – №9.– P. 1379-1386.

158. Lee Y., McColl K.E. Pathophysiology of gastroesophageal reflux // Best. pract. res. clin. gastroenterol. – 2013. – Vol. 27. – P. 339–351.

159. Li C.H., Hsieh T.C., Hsiao T.H.et all. Different risk factors between reflux symptoms and mucosal injury in gastroesophageal reflux disease // Kaohsiung J. Med. Sci. – 2015 – Vol. 31(6). – P. 320-327.

160. Li H., Meng L., Liu F. et al. H+/K+-ATPase inhibitors: a patent review // Exp. opin. ther. pat. – 2013. –Vol. 23 (1). – P. 99–111.

161. Liu Y., He S., Chen Y. et all. Acid reflux in patients with coronary artery disease and refractory chest pain. // Internal. Medicine − 2013. – Vol. 52. − № 11.-P. 1165–1171.

162. Lødrup A.B., Reimer C., Bytzer P. Systematic review: symptoms of rebound acid hypersecretion following proton pump inhibitor treatment // Scand. J. Gastroenterol. – 2013. – Vol.48. – P.515–522.

163. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et all. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // J. Hypertens. – 2013. – Vol.31(7). – P. 1281-1357.

164. Martinucci I, de Bortoli N, Giacchino M et all. Esophageal motility abnormalities in gastroesophageal reflux disease // World J. Gastrointest.Pharmacol.Ther. 2014. – Vol. 5. P. 86–96.

165. Matsuhashi N., Kudo M., Yoshida N.et all. Factors affecting response to proton pump inhibitor therapy in patients with gastroesophageal reflux disease: a

multicenter prospective observational study // Gastroenterol.– 2015. – Vol. 50 (12). – P.1173-1183.

166. Matsuki N., Fujita T., Watanabe N. et all. Lifestyle factors associated with gastroesophageal reflux disease in the Japanese population // J. Gastroenterol. – 2013. – Vol. 48(3). – P. 340-349.

167. Milovanovic B.,Filipovic B.,Mutavdzin S. et all. Cardiac autonomic dysfunction in patients with gastroesophageal // World J. Gastroenterol. –2015. – Vol. 21(22). – P. 6982–6989.

168. MinY.W., Rhee P.L. Noncardiac chest pain: update on the diagnosis and management // Korean J. Gastroenterol. – 2015. –Vol. 65(2). – P. 76-84.

169. Miwa H., Hongo M., Kusano M. Combination of angiotensin II receptor blockers promotes proton pump inhibitor-based healing of reflux esophagitis // J. Gastroenterol. – 2012. – Vol. 47. – P. 249-255.

170. Nandurkar S., Talley N.J. Epidemiology and natural history of reflux disease // Baillieres Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. – 2006. – №5. – P. 743–757.

171. Nasr I, Attaluri A, Coss-Adame E. et all. Diagnostic utility of the oesophageal balloon distension test in the evaluation of oesophageal chest pain // Aliment. pharmacol. ther. – 2012. – Vol. 35(12). – P. 1474-1481.

172. Ness-Jensen E., Hveem K.,El-Serag H.et all. Lifestyle Intervention in gastroesophageal reflux disease // Clin. gastroenterol. hepatol.– 2016. – Vol.14 (2). –P. 175-182.

173. Ocak E., Kubat G., Yorulmaz I. Immunoserologic pepsin detection in the saliva as a non-invasive rapid diagnostic test for laryngopharyngeal reflux // Balkan Med. J. – 2015. – Vol. 32 (1). – P. 46–50.

174. Oh T.H. Atypical Manifestation of Gastroesophageal Reflux Disease: A Disease With a Thousand Faces // J. Neurogastroenterol.Motil.-2014. – Vol. 20(1). – P. 1–3.

175. Ortiz-Garrido O., Ortiz-Olvera N.X., González-Martínez M. et all. Evaluación clínica y de la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con dolor torácico no cardiaco // Revista de gastroenterología de México. – 2015. – Vol.80,

Issue 2. – P. 121-129. URL: http://www.sciencedirect.com/science/article /pii/S2255534X15000493(дата обращения: 17.03.2016).

176. Pace F., Pace M. The proton pump inhibitor test and the diagnosis of gastroesophageal reflux disease // Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol. – 2010. –Vol. 4 (4). – P. 423–427.

177. Pandey S., Pandey P., Mishra D. et all. A validated stability indicating HPLC method for the determination of process related impurities in pantoprazole bulk drug and formulations // Brazilian J. of Pharmaceutical Sciences. – 2013. – Vol. 49 (1). – P. 175-184.

178. Ponka D., Kirlew M. Top 10 differential diagnoses in family medicine: Chest pain // Canadian Family Physician. - 2007. - Vol. 53. - P.2146.

179. Preetha A.,Sujatha D.,Patil B.A.et all. Oral manifestations in gastroesophageal reflux disease // Gen. Dent.– 2015. – Vol. 63 (3). – P.27-31.

180. Weekes L.M. Proton pump inhibitors - too much of a good thing? //Med. J. Aust. – 2015. – Vol. 202 (9). – P. 464. URL:http: //www.mja.com.au/journal/2015/202/9/proton-pump-inhibitors-too-much-good-thing(датаобращения: 12.04.2016).

181. Quandalle P. Diagnostic et traitement chirurgical de langor abdominal par stenose atheromateuse des arteres digestives // J. Chir. – 1989. – Vol. 126 (12). - P. 643 – 649.

182. Reddy Y.M., Singh D., Nagarajan D. et all. Atrial fibrillation ablation in patients with gastroesophageal reflux disease or irritable bowel syndrome-the heart to gut connection! // J. Interv. Card. Electrophysiol. – 2013. –Vol. 37. – P.259–265.

183. Ren L.H., Chen W.X., Qian L.J. et al. Addition of prokinetics to PPI therapy in gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis // World J. Gastroenterol. – 2014. − №7.− P. 2412-2419.

184. Roman C., Bruleydes V.S, Muresan L. et all. Atrial fibrillation in patients with gastroesophageal reflux disease: a comprehensive review // World. J. Gastroenterol. 2014. – Vol. 20. – P. 9592–9599.

185. Ronkainen J., Agreus L. Epidemiology of reflux symptoms and GORD // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. – 2013. – Vol. 27(3). – P. 325-337.

186. Rose S., Achkar E., Easley K. Gastroesophageal reflux disease // Dig. Dis. Sci.- 1994.- Vol. 39.- P. 2063-2068.

187. Sahara S., Sugimoto M., Uotani T. et all. Twice-daily dosing of esomeprazole effectively inhibits acid secretion in CYP2C19 rapid metabolisers compared with twice-daily omeprazole, rabeprazole or lansoprazole // Aliment. pharmacol. ther. – 2013. – Vol. 38(9). – P.1129–1137.

188. Savarino E.,Zentilin P.,Mastracci L.et all. Microscopic esophagitis distinguishes patients with non-erosive reflux disease from those with functional heartburn // J. Gastroenterol.– 2013. – 48(4). – P.473-482.

189. Selwood L. Gastro-oesophageal reflux disease: a brief review // S. Afr. Pharm. J. – 2015. – Vol. 82(1). – P.12-16.

190. Seo A.Y., Shin C.M., Kim N.et all. Correlation between hypersensitivity induced by esophageal acid infusion and the baseline impedance level in patients with suspected gastroesophageal reflux // J. Gastroenterol.– 2015. – Vol. 50(7). – P.735-743.

191. Shan J., Oshima T., Muto T.et all. Epithelial-derived nuclear IL-33 aggravates inflammation in the pathogenesis of reflux esophagitis // J. Gastroenterol.– 2015. –Vol. 50(4). – P. 414-423.

192. Shin J., Kim N. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the proton pump inhibitors // J. neurogastroenterol. motil. – 2013. – Vol. 19 (1). – P. 25−35.

193. Sifrim D, Zerbib F. Diagnosis and management of patients with reflux symptoms refractory to proton pump inhibitors // Gut. 2012. – Vol. 61 (9). – P. 1340–1354.

194. Sifrim D., Jafari J. Deglutitive inhibition, latency between swallow and esophageal contractions and primary esophageal motor disorders // J. Neurogastroenterol. Motil. - 2012. – Vol. 18(1). – P.6-12.

195. Sigterman K.E., van Pinxteren B., Bonis P.A. et al. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists and prokinetics for gastro-

oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. // Oxford: The Cochrane Library. 2013. URL: http: //onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD002095.pub5/abstract (датаобращения: 15.02.2016).

196. Subramanian C.R., Triadafilopoulos G. Refractory gastroesophageal reflux disease // Gastroenterol. Rep. (Oxf). - 2015. –Vol. 3(1). – P. 41–53.

197. Testoni P.A. Gastroesophageal reflux disease, etiopathogenesis and clinical; manifestations // Gastroenterol. Intern. 1997. - Vol.10. - Suppl.2.-P.14- 17.

198. Tsoukali E., Sifrim D. Investigation of extraesophageal gastroesophageal reflux disease // Ann. Gastroenterol.– 2013. – 26(4). – P. 290-295.

199. Turagam M.K, Leal M.A., Kocheril A.G. Atrial Fibrillation and Acid Reflux Disease. URL: http://www.researchgate.net/publication/221817659 _Atrial_txt.pdf(дата обращения: 22.01.2016).

200. Van Zanten S.J., Henderson C., Hughes N. Patient satisfaction with medication for gastroesophageal reflux disease: A systematic review // Can. J. Gastroenterol. 2012. – Vol.26. – P.196-204.

201. Vegesna AK, Patel H, Weissman S, Patel A et all. Defective mucosal movement at the gastroesophageal junction in patients with gastroesophageal reflux disease // Dig Dis Sci. - 2014. – Vol.59(8). – P.1870-1877.

202. Velagapudi P., Turagam M.K., Leal M.A. et all. Atrial fibrillation and acid reflux disease // Clin. Cardiol.–2012. – Vol.35. – P.180–186.

203. WangY.K., HsuW.H., Wang S.S.W. etall.Current Pharmacological Management of Gastroesophageal Reflux Disease. URL: http: //www.hindawi.com/journals/grp/2013/983653/ (датаобращения: 12.02.2016).

204. Wedemeyer R.S., Blume H. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors: An update // Drug. Saf. − 2014. – Vol. 37 (4). – P. 201–211.

205. Weijenborg P.W.,Smout A.J.et all. Hypersensitivity to acid is associated with impaired esophageal mucosal integrity in patients with gastroesophageal reflux disease with and without esophagitis // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.– 2014.– Vol. 307 (3). – P.323-329.

206. Woodland P,Sifrim D. Esophageal mucosal integrity in nonerosive reflux disease // J. Clin. Gastroenterol. - 2014. – Vol. 48(1). – P. 6-12.

207. Woodland P., Aktar R., Mthunzi E.et all. Distinct afferent innervation patterns within the human proximal and distal esophageal mucosa // Am. J. Physiol. Gastrointest Liver Physiol.– 2015. – 308(6). –P. 525-31.

208. Woodland P., Al-Zinaty M., Yazaki E.et all. In vivo evaluation of acid-induced changes in oesophageal mucosa integrity and sensitivity in non-erosive reflux disease // Gut.– 2013. – Vol. 62(9). –P. 1256- 1261.

209. Woodland P., Sifrim D., Krarup A.L.et all. The neurophysiology of the esophagus // Ann. N. Y. Acad. Sci.– 2013. – Vol. 1300. – P.53-70.

210. Yamamichi N., Mochizuki S., Asada-Hirayama I. et all. Lifestyle factors affecting gastroesophageal reflux disease symptoms: a cross-sectional study of healthy 19864 adults using FSSG scores. URL: http://bmcmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/1741-7015-10-45(датаобращения: 26.05.2016).

211. Yonem Ö., Sivri B., Özdemir L. et all. Gastroesophageal reflux disease prevalence in the city of Sivas // Turk. J. Gastroenterol. – 2013. – Vol. 24 (4). – P. 303 -310. URL: http://turkjgastroenterol.org/sayilar/201/buyuk/15431.pdf(датаобращения: 29.04.2016).

212. Yoshida N, Kuroda M, Suzuki T et al. Role of nociceptors/neuropeptides in the pathogenesis of visceral hypersensitivity of nonerosive reflux disease //Dig Dis Sci. – 2013. – Vol. 58– P. 2237–2243.

213. Zaika E., Bhardwaj V., Wei J. et all. Proinflammatory cytokines and bile acids upregulate ΔNp73 protein, an inhibitor of p53 and p73 tumor suppressors. URL: http: //www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23717592 (дата обращения: 23.03.2016).

Приложение 1.

ВНЕДРЕНИЯ

в практическую деятельность Махачкалинской клинической больницы
ФГБУЗ «Южно-окружного медицинского центра ФМБА России»
основных результатов кандидатской диссертации
Исмаиловой Халимат Заитхановны

За период с 2010 по 2015 гг. Исмаиловой Х.З. внедрены в практическую деятельность Махачкалинской клинической больницы ФГБУЗ «Южно-окружного медицинского центра ФМБА России» и получены акты о следующих внедрениях:

1. Электрокардиография и суточное мониторирование электрокардиограммы по Холтеру в ранней диагностике кардиальных проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.
2. Эхокардиография в диагностике морфофункциональных нарушений сердца у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.
3. Функциональные методы исследования в диагностике морфофункциональных нарушений сердца у пациентов артериальной гипертензией, сочетанной с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.
4. Использование ланзопразола в комбинации с ганатоном в комплексном лечении пациентов артериальной гипертензией, сочетанной с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.

Главный врач
Махачкалинской клинической
больницы ФГБУЗ «ЮОМЦ
ФМБА России» /А.К.Алиев/

Приложение 2.

ВНЕДРЕНИЯ

в учебный процесс основных результатов кандидатской диссертации
Исмаиловой Халимат Заитхановны

Основные результаты кандидатской Исмаиловой Халимат Заитхановны «Морфофункциональные нарушения пищевода у пациентов с артериальной гипертензией, в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и их лечение» используются на кафедре факультетской терапии при проведении практических занятий и чтении лекций студентам ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России, а также на кафедре терапии ФПК и ППС ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России при обучении врачей проходящих последипломную профессиональную переподготовку и повышение квалификации по циклу «Терапия».

Ректор
ФГБОУ ВО ДГМУ
Минздрава России,
профессор

/С.Н. Маммаев/

Приложение 3.

Образец
протокола информированного согласия
больного на проведение исследований

КАРТА ИНФОРМИРОВАННОГО ДОБРОВОЛЬНОГО СОГЛАСИЯ №1
здоровых добровольцев на медицинское вмешательство

Я, нижеподписавшийся (аяся)_____
подтверждаю, что врач Исмаилова Халимат Заитхановна провел (а) со мной личную беседу, в ходе которой ознакомил (а) меня с планируемой ею диссертационной работой. Работа посвящена изучению пищевода у пациентов с артериальной гипертензией, сочетанной с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Из беседы с врачом я понял (а), что очень часто встречается сочетания артеральной гипертензии с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Сама гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь может приводить к кардиальным (сердечным) проявлениям в виде подскоков артериального давления, болей в сердце, стенокардии, нарушений ритма и проводимости сердца. Артериальная гипертензия также может приводить к заболеванию пищевода и желудка. Исмаилова Х.З. планирует изучить изменения в пищеводе и сердечно-сосудистой системе у пациентов с артериальной гипертензией, сочетанной с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, а также возможную связь между гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и изменениями со стороны сердечно-сосудистой системы у этой категории больных. Исмаиловой Х.З. планируется также подобрать оптимальные схемы лечения этих пациентов.

В ходе беседы с врачом я понял (а), что планируемая работа имеет важное научно-практическое значение и что для сравнительного анализа полученных исследований необходима контрольная группа, состоящая из здоровых лиц. Мне сказано, что результаты исследований будут использованы в диссертационной работе врача. В ходе беседы врач попросил (а) меня участвовать в эксперименте в качестве группы контроля, и предложила мне однократное проведение следующих исследований:
общеклинические лабораторные, биохимические и инструментальные методы исследования (электрокардиография, рентгеноскопия легких, эзофагогастродуоденоскопия, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, суточное мониторирование артериального давления, ЭхоКГ).

Врач дала мне исчерпывающую информацию о методиках предложенных исследований. На все заданные мной вопросы я получил (а) понятные и исчерпывающие ответы. Мое внимание было обращено на возможные неблагоприятные последствия медицинских вмешательств. Яполучил (а) инструкции по поведению до и после вмешательства.

Со своей стороны, я высказал (а) все индивидуальные особенности моего организма.
Будучи предупрежденным (ой) и информированным (ой) обо всем вышеизложенном я добровольно и вполне осознанно **даю согласие** на планируемые медицинские исследования. Я знаю, что гастроскопия сегодня является безопасной процедурой. В очень редких случаях могут быть следующие осложнения: перфорация (прободение стенки органа), кровотечение (возникающее в результате повреждения стенки органа), при рвоте во время проведения процедуры может быть попадание части рвотных масс в легкие, с развитием аспирационной пневмонии. Перфорация органа может потребовать выполнения реконструктивной операции. Кровотечение, возникающее обычно после проведения биопсии останавливается самостоятельно без дополнительного лечения. Существует также небольшая вероятность заноса инфекции в желудочно-кишечный трактво время эндоскопии.

В случае возникновения осложнений, я даю согласие на оказание медицинских услуг в том объеме, который определит лечащий врач.

«____» _____г.

Подпись пациента _____

Приложение 4.

Образец
протокола информированного согласия
больного на проведение исследований

КАРТА ИНФОРМИРОВАННОГО ДОБРОВОЛЬНОГО СОГЛАСИЯ №2
пациента на медицинское вмешательство

Я, нижеподписавшийся (аяся)_____
подтверждаю, что врач Исмаилова Халимат Заитхановнапровела со мной личную беседу, во время которой я была (а) информирован (а) о том, что в ходе предварительного осмотра мне установлен диагноз:

_____***Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь***_____
_____

Врач Исмаилова Халимат Заитхановна провел (а) со мной личную беседу, в ходе которой ознакомил (а) меня с планируемой ею диссертационной работой. Работа посвящена изучению пищевода у пациентов с артериальной гипертензией, сочетанной с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Из беседы с врачом я понял (а), что очень часто встречается сочетания артеральной гипертензии с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Сама гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь может приводить к кардиальным (сердечным) проявлениям в виде подскоков артериального давления, болей в сердце, стенокардии, нарушений ритма и проводимости сердца. Артериальная гипертензия также может приводить к заболеванию пищевода и желудка. Исмаилова Х.З. планирует изучить изменения в пищеводе и сердечно-сосудистой системе у пациентов с артериальной гипертензией, сочетанной с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, а также возможную связь между гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и изменениями со стороны сердечно-сосудистой системы у этой категории больных. Исмаиловой Х.З. планируется также подобрать оптимальные схемы лечения этих пациентов.

В ходе беседы с врачом я понял (а), что планируемая работа имеет важное научно-практическое значение. Мне сказано, что результаты исследований будут использованы в диссертационной работе врача. В ходе беседы врач попросил (а) меня участвовать в эксперименте с целью изучения состояния сердечно-сосудистой системы и выявления кардиальных проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и предложила мне однократное проведение следующих исследований:

общеклинические лабораторные, биохимические и инструментальные методы исследования (электрокардиография, рентгеноскопия легких, эзофагогастродуоденоскопия, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, суточное мониторирование артериального давления, ЭхоКГ).

Врач дала мне исчерпывающую информацию о методиках предложенных исследований. На все заданные мной вопросы я получил (а) понятные и исчерпывающие ответы. Мое внимание было обращено на возможные неблагоприятные последствия медицинских вмешательств. Я получил (а) инструкции по поведению до и после вмешательства.

Со своей стороны, я высказал (а) все индивидуальные особенности моего организма.

Будучи предупрежденным (ой) и информированным (ой) обо всем вышеизложенном я добровольно и вполне осознанно **даю согласие** на планируемые медицинские исследования. Я знаю, что гастроскопия сегодня является безопасной процедурой. В очень редких случаях могут быть следующие осложнения: перфорация (прободение стенки органа), кровотечение (возникающее в результате повреждения стенки органа), при рвоте во время проведения процедуры может быть попадание части рвотных масс в легкие, с развитием аспирационной пневмонии. Перфорация органа может потребовать выполнения реконструктивной операции. Кровотечение, возникающее обычно после проведения биопсии останавливается самостоятельно без дополнительного лечения. Существует также небольшая вероятность заноса инфекции в желудочно-кишечный тракт во время эндоскопии.

В случае возникновения осложнений, я даю согласие на оказание медицинских услуг в том объеме, который определит лечащий врач.

«____» _____г.

Подпись пациента _____

Приложение 4.

Образец
протокола информированного согласия
больного на проведение исследований

КАРТА ИНФОРМИРОВАННОГО ДОБРОВОЛЬНОГО СОГЛАСИЯ №3
пациента на медицинское вмешательство

Я, нижеподписавшийся (аяся)_____
подтверждаю, что врач Исмаилова Халимат Заитхановна провела со мной личную беседу, во время которой я была (а) информирован (а) о том, что в ходе предварительного осмотра мне установлен диагноз:

_____***Артериальная гипертензия***_____
_____

Врач Исмаилова Халимат Заитхановна провел (а) со мной личную беседу, в ходе которой ознакомил (а) меня с планируемой ею диссертационной работой. Работа посвящена изучению пищевода у пациентов с артериальной гипертензией, сочетанной с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Из беседы с врачом я понял (а), что очень часто встречается сочетания артеральной гипертензии с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Сама гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь может приводить к кардиальным (сердечным) проявлениям в виде подскоков артериального давления, болей в сердце, стенокардии, нарушений ритма и проводимости сердца. Артериальная гипертензия также может приводить к заболеванию пищевода и желудка. Исмаилова Х.З. планирует изучить изменения в пищеводе и сердечно-сосудистой системе у пациентов с артериальной гипертензией, сочетанной с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, а также возможную связь между гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и изменениями со стороны сердечно-сосудистой системы у этой категории больных. Исмаиловой Х.З. планируется также подобрать оптимальные схемы лечения этих пациентов.

В ходе беседы с врачом я понял (а), что планируемая работа имеет важное научно-практическое значение. Мне сказано, что результаты исследований будут использованы в диссертационной работе врача. В ходе беседы врач попросил (а) меня участвовать в эксперименте с целью изучения состояния сердечно-сосудистой системы и сравнительного анализа результатов моих исследований с другими группами пациентов и предложила мне однократное проведение следующих исследований:
общеклинические лабораторные, биохимические и инструментальные методы исследования (электрокардиография, рентгеноскопия легких, эзофагогастродуоденоскопия, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, суточное мониторирование артериального давления, ЭхоКГ).

Врач дала мне исчерпывающую информацию о методиках предложенных исследований. На все заданные мной вопросы я получил (а) понятные и исчерпывающие ответы. Мое внимание было обращено на возможные неблагоприятные последствия медицинских вмешательств. Я получил (а) инструкции по поведению до и после вмешательства.

Со своей стороны, я высказал (а) все индивидуальные особенности моего организма.
Будучи предупрежденным (ой) и информированным (ой) обо всем вышеизложенном я добровольно и вполне осознанно **даю согласие** на планируемые медицинские исследования. Я знаю, что гастроскопия сегодня является безопасной процедурой. В очень редких случаях могут быть следующие осложнения: перфорация (прободение стенки органа), кровотечение (возникающее в результате повреждения стенки органа), при рвоте во время проведения процедуры может быть попадание части рвотных масс в легкие, с развитием аспирационной пневмонии. Перфорация органа может потребовать выполнения реконструктивной операции. Кровотечение, возникающее обычно после проведения биопсии останавливается самостоятельно без дополнительного лечения. Существует также небольшая вероятность заноса инфекции в желудочно-кишечный тракт во время эндоскопии.

В случае возникновения осложнений, я даю согласие на оказание медицинских услуг в том объеме, который определит лечащий врач.

«____» _____г.

Подпись пациента _____

Приложение 5.

Образец
протокола информированного согласия
больного на проведение исследований

КАРТА ИНФОРМИРОВАННОГО ДОБРОВОЛЬНОГО СОГЛАСИЯ №4

участника исследования на проведение научного медицинского эксперимента – исследование влияния препарата лансопразол на течение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов с артериальной гипертензией

Глубокоуважаемая (ый)_____

В результате обследования у Вас выявлена артериальная гипертензия, сочетанная с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. В связи с чем, Вам на фоне традиционной терапии артериальной гипертензии, будет проведена антирефлюксная терапия с включением препарата лансопразол. Лансопразол назначается в дозе по 30мг 2 раза в сутки до еды. Как и все лекарственные средства, ланзопразол имеет ряд побочных действий. Ланзопразол, относится к ингибиторам протонной помпы. В редких случаях препарат может вызвать боль в животе, вздутие в животе, тошноту, рвоту, нарушения стула в виде поносов или запоров. Очень редко вызывает аллергические реакции в виде дерматита, зуда, крапивницы.

Мы просим Вас принять участие в данном научном исследовании. Помимо стандартного обследования Вам предлагается провести следующие исследования:

1) Общеклинические лабораторные и биохимические исследования.
2) Электрокардиография. Исследование является абсолютно безопасным методом исследования.
3) Рентгеноскопия легких. Исследование является абсолютно безопасным методом исследования.
4) Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру. Исследование является абсолютно безопасным методом исследования.
5) Суточное мониторирование артериального давления. Исследование является абсолютно безопасным методом исследования.
6) ЭхоКГ. Исследование является абсолютно безопасным методом исследования.
7) Эзофагогастродуоденоскопия,которая сегодня является безопасной процедурой. В очень редких случаях могут быть следующие осложнения: перфорация (прободение стенки органа), кровотечение (возникающее в результате повреждения стенки органа), попадание части рвотных масс в легкие с развитием аспирационной пневмонии. Перфорация органа может потребовать выполнения реконструктивной операции. Кровотечение, возникающее обычно после проведения биопсии останавливается самостоятельно без дополнительного лечения. Существует также небольшая вероятность заноса инфекции в желудочно-кишечный тракт во время проведения эндоскопии. В то же время проведение гастроскопии Вам необходимо по Вашему заболеванию и даже входит в стандарты диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Результаты исследований будут использованы в диссертационной работе врача.

Мы просим Вас в период пребывания у нас в клинике и проведения данного исследования никаких других лекарств не принимать!

Мы просим Вас подписать данную карту добровольного информированного согласия на проведение этого исследования. Подписывая эту карту, Вы соглашаетесь с тем, чтов научном исследовании будут использованы (соблюдая конфиденциальность) общие сведения о Вас (возраст, пол, масса тела, возможные наследственные дефекты и заболевания, сведения о вредных привычках, ряде моментов жизни и труда и т.п.) и о Вашем заболевании. Вы понимаете, что Ваше несогласие на участие в научном исследовании не повлияет на Ваше лечение в будущем. Сообщаем Вам, что данная карта была оценена в этическом комитете Даггосмедакадемии, который призван защищать права пациентов. Один экземпляр подписанной Вами карты будет храниться в истории Вашей болезни и может быть востребован в любое время. Подписывая эту форму, Вы не отказываетесь ни от каких своих юридических прав.

Я, участник исследования_____
прочитала все вышеизложенное, поняла содержание. Кроме того, мне лично врачом были разъяснены цель, характер, ход и объем планируемого научного исследования. Я также ознакомлен(а) с возможным изменением лечения в случае непереносимости мною тех или иных лекарственных препаратов, изменением состояния моего здоровья, требующего изменения тактики лечения, а также применением лекарственных препаратов и других методов лечения, которые могут быть назначены врачами-консультантами.

Я получил(а) исчерпывающие и понятные мне ответы на вопросы и имел(а) достаточно времени на обдумывание решения о согласии на предложенное мне обследование и лечение.

Со своей стороны, я высказал (а) все индивидуальные особенности моего организма.

Я знаю, что по закону имею право на любом этапе исследования отказаться от участия в научном исследовании. В связи, с этим со мной были обсуждены последствия моего отказа.

Подпись участника исследования_____дата_____

Подпись исследователя_____Исмаилова Х.З.

Приложение 6.

Образец
протокола информированного согласия
больного на проведение исследований

КАРТА ИНФОРМИРОВАННОГО ДОБРОВОЛЬНОГО СОГЛАСИЯ №5

участника исследования на проведение научного медицинского эксперимента – исследование влияния препаратов лансопразол и ганатон на течение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов с артериальной гипертензией

Глубокоуважаемая (ый)_____

В результате обследования у Вас выявлена артериальная гипертензия, сочетанная с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. В связи с чем, Вам на фоне традиционной терапии артериальной гипертензии, будет проведена антирефлюксная терапия с включением препарата лансопразол. Лансопразол назначается в дозе по 30мг 2 раза в сутки до еды. Как и все лекарственные средства, лансопразол имеет ряд побочных действий. Лансопразол, относится к ингибиторам протонной помпы. В редких случаях препарат может вызвать боль в животе, вздутие в животе, тошноту, рвоту, нарушения стула в виде поносов или запоров. Очень редко вызывает аллергические реакции в виде дерматита, зуда, крапивницы. Ганатон назначается в дозе 50 мг 3 раза в сутки до еды, относится к прокинетикам. Ганатон, как и все препараты имеет ряд побочных эффектов, которые могут развиться на фоне его приема.

Мы просим Вас принять участие в данном научном исследовании. Помимо стандартного обследования Вам предлагается провести следующие исследования:

8) Общеклинические лабораторные и биохимические исследования.
9) Электрокардиография. Исследование является абсолютно безопасным методом исследования.
10) Рентгеноскопия легких. Исследование является абсолютно безопасным методом исследования.
11) Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру. Исследование является абсолютно безопасным методом исследования.
12) Суточное мониторирование артериального давления. Исследование является абсолютно безопасным методом исследования.
13) ЭхоКГ. Исследование является абсолютно безопасным методом исследования.
14) Эзофагогастродуоденоскопия, которая сегодня является безопасной процедурой. В очень редких случаях могут быть следующие осложнения: перфорация (прободение стенки органа), кровотечение (возникающее в результате повреждения стенки органа), попадание части рвотных масс в легкие с развитием аспирационной пневмонии. Перфорация органа может потребовать выполнения реконструктивной операции. Кровотечение, возникающее обычно после проведения биопсии останавливается самостоятельно без дополнительного лечения. Существует также небольшая вероятность заноса инфекции в желудочно-кишечный тракт во время проведения эндоскопии. В то же время проведение гастроскопии Вам необходимо по Вашему заболеванию и даже входит в стандарты диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Результаты исследований будут использованы в диссертационной работе врача.

Мы просим Вас в период пребывания у нас в клинике и проведения данного исследования никаких других лекарств не принимать!

Мы просим Вас подписать данную карту добровольного информированного согласия на проведение этого исследования. Подписывая эту карту, Вы соглашаетесь с тем, что в научном исследовании будут использованы (соблюдая конфиденциальность) общие сведения о Вас (возраст, пол, масса тела, возможные наследственные дефекты и заболевания, сведения о вредных привычках, ряде моментов жизни и труда и т.п.) и о Вашем заболевании. Вы понимаете, что Ваше несогласие на участие в научном исследовании не повлияет на Ваше лечение в будущем. Сообщаем Вам, что данная карта была оценена в этическом комитете Даггосмедакадемии, который призван защищать права пациентов. Один экземпляр подписанной Вами карты будет храниться в истории Вашей болезни и может быть востребован в любое время. Подписывая эту форму, Вы не отказываетесь ни от каких своих юридических прав.

Я, участник исследования_____
прочитала все вышеизложенное, поняла содержание. Кроме того, мне лично врачом были разъяснены цель, характер, ход и объем планируемого научного исследования. Я также ознакомлен(а) с возможным изменением лечения в случае непереносимости мною тех или иных лекарственных препаратов, изменением состояния моего здоровья, требующего изменения тактики лечения, а также применением лекарственных препаратов и других методов лечения, которые могут быть назначены врачами-консультантами.

Я получил(а) исчерпывающие и понятные мне ответы на вопросы и имел(а) достаточно времени на обдумывание решения о согласии на предложенное мне обследование и лечение.

Со своей стороны, я высказал (а) все индивидуальные особенности моего организма.

Я знаю, что по закону имею право на любом этапе исследования отказаться от участия в научном исследовании. В связи, с этим со мной были обсуждены последствия моего отказа.

Подпись участника исследования_____дата_____

Подпись исследователя_____Исмаилова Х.З.