

На правах рукописи

РАБОТЯГОВА ЮЛИЯ СЕРГЕЕВНА

**ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ФАКТОРОВ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИХ
ОТВЕТ НА ТЕРАПИЮ ИНГИБИТОРАМИ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ
У ПАЦИЕНТОВ С ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ
БОЛЕЗНЬЮ**

14.01.04 – внутренние болезни

Автореферат
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Симферополь – 2018

Работа выполнена в Медицинской академии имени С.И. Георгиевского (структурное подразделение) федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» Министерство образования и науки Российской Федерации

Научный руководитель:

Кляритская Ирина Львовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Медицинской академии имени С.И. Георгиевского (структурное подразделение) ФГАОУ КФУ им. В.И. Вернадского

Официальные оппоненты:

Бордин Дмитрий Станиславович – доктор медицинских наук, заведующий отделом патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта Государственного бюджетного учреждения здравоохранения г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы

Шептулин Аркадий Александрович – доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «___» _____ 2018 г. _____ часов на заседании диссертационного совета Д900.006.04 на базе Медицинской академии имени С.И. Георгиевского ФГАОУ КФУ имени В.И. Вернадского

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Медицинской академии имени С.И. Георгиевского ФГАОУ КФУ имени В.И. Вернадского по адресу: г. Симферополь, б. Ленина 5/7

Автореферат разослан «___» _____ 2018 г

**Ученый секретарь
диссертационного совета**

Смуглов Е.П.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) является одним из наиболее известных и потенциально серьезных заболеваний пищевода, имеющим в последнее время достоверную тенденцию к увеличению распространенности и значительно ухудшающим качество жизни пациентов (Лазебник Л.Б. и др., 2013; Старостин Б.Д., 2014; Niaz S. et al., 2015). В основе заболевания лежат нарушения моторно-эвакуаторной функции гастроэзофагеальной зоны, что приводит к регулярно повторяющимся забросам в пищевод желудочного содержимого и повреждению его дистального отдела. Пациенты с ГЭРБ отличаются неоднородностью клинических проявлений и неодинаковым ответом на антисекреторную терапию (Лазебник Л.Б. и др., 2007; Маев И.В. и др., 2011; Шептулин А.А., 2017; Nwokediuko S., 2012; Iwakiri K., 2015).

Препаратами выбора для купирования симптомов ГЭРБ, а также для заживления эрозий слизистой оболочки пищевода являются ингибиторы протонной помпы (ИПП) (Исаков В.А., 2008; Бордин Д.С., 2010; Sachs G. et al., 2006; Edwards J. et al., 2009). Однако частота случаев клинической неэффективности терапии составляет 10–40%, а у 7–23% пациентов изжога сохраняется даже при приеме ИПП два раза в сутки (Furuta T. et al., 2009; Hunt R.H., 2007; Fass R. et al., 2005). Механизмы недостаточной эффективности ингибиторов протонной помпы при подтвержденном диагнозе ГЭРБ до сих пор остаются неясными.

Исследованиями установлено, что эффективность сопоставимых доз ИПП примерно одинаковая (Thomson A., 2000), а внутриклассовые различия, имеющие практическое значение, определяет цитохром P450 2C19 (CYP2C19), играющий ключевую роль в метаболизме этих лекарственных препаратов (Desta Z. et al., 2002). Именно CYP2C19 определяет скорость метаболизма ИПП, которая варьирует в различных этнических группах вследствие феномена генетического полиморфизма, обусловленного наличием в популяции медленного, промежуточного и быстрого типов метаболизма (J. Goldstein, 2001; A.S. Chaudhry et al., 2008; S. Scott, 2011).

Степень разработанности проблемы. Имеются доказательства влияния различной активности CYP2C19 на терапевтический эффект ИПП: так, у пациентов с ГЭРБ, имеющих быстрый и ультрабыстрый типы метаболизма ИПП, антисекреторный эффект может быть недостаточно выраженным (Кайбышева В.О. и др., 2011; Маев И.В. и др., 2011; Furuta T. et al., 1999; Furuta et al., 2005; Sugimoto M. et al., 2014). Вследствие клинической значимости изоформы CYP2C19 информация о ее полиморфизме имеет важное значение для индивидуализации терапии, повышения ее безопасности и эффективности, особенно у пациентов с быстрым и ультрабыстрым метаболизмом (Ventola C., 2013; Shah R., 2014). Известно, что на ферментативную активность CYP2C19 оказывают влияние некоторые негенетические факторы: пожилой возраст, беременность, заболевания печени (Frye R.F. et al., 2006; Klieber M. et al., 2015; Harvey A. et

al., 2016), а также прием некоторых препаратов, например, омепразола (Shirasaka Y. et al., 2013). Это приводит к изменению фенотипа CYP2C19 и, как следствие, возникновению гено-фенотипического расхождения и феноконверсии, что может оказывать потенциальное влияние на исход антисекреторной терапии (Shah R. et al., 2015). Выявить несовпадение генотипа с фенотипом в настоящее время возможно только с помощью ¹³C – пантопразолового дыхательного теста (Desta Z. et al., 2009).

Цель научной работы: улучшить результаты терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни путем выявления факторов – предикторов ее неэффективности и индивидуализации алгоритма лечения.

Задачи исследования:

1. Проанализировать клинические особенности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни при различных вариантах заболевания: эрозивном эзофагите, неэрозивной форме, гиперчувствительности пищевода к рефлюксу.
2. Провести анализ эффективности стандартной антисекреторной терапии ингибиторами протонной помпы у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью
3. Изучить сравнительную частоту генотипов цитохрома P450 2C19 у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в Крымской популяции.
4. Выяснить клиническое значение влияния ингибиторов протонной помпы на активность цитохрома P450 2C19
5. Оценить значение факторов-предикторов в прогнозировании исхода терапии и оптимизации алгоритма лечения пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.

Научная новизна. Получены и дополнены данные о неоднородности пациентов с ГЭРБ. Впервые изучена сравнительная частота генотипов CYP2C19 у пациентов с ГЭРБ в Крымской популяции. Оценено влияние быстрого типа метаболизма на эффективность антисекреторной терапии ИПП. Доказано, что генотип CYP2C19 не всегда совпадает с фенотипом за счет влияния негенетических факторов, которые могут приводить к появлению феноконверсии. Настоящим исследованием установлено, что одним из ведущих негенетических факторов, угнетающим активность CYP2C19, является применение эзомепразола. Выявленные изменения имеют важное клиническое значение для лечения пациентов с ГЭРБ, особенно с быстрым и ультрабыстрым типами метаболизма. Были выявлены факторы-предикторы неэффективности лечения и оценено их значение в прогнозировании результатов антисекреторной терапии ИПП у пациентов с ГЭРБ.

Теоретическая и практическая значимость работы. У пациентов с ГЭРБ важными предикторами эффективности терапии служат тип метаболизма ИПП (промежуточный (генотип *1/*2) или быстрый (генотип *1/*1)), форма ГЭРБ, динамика показателей выраженности клинических симптомов по шкале GERD, а также процент времени с уровнем pH в

пищеводe менее 4 в течение суток. Анализ указанных факторов-предикторов позволяет прогнозировать неэффективность терапии ИПП в зависимости от формы ГЭРБ. Также было установлено, что в выборке пациентов с ГЭРБ Крымской популяции не представлены ультрабыстрый и медленный типы метаболизма, что имеет важное практическое и клиническое значение. У пациентов с ГЭРБ прием эзомепразола вызывает угнетение активности CYP2C19 и приводит к феноконверсии, что клинически выражается в усилении его антисекреторного эффекта.

Методология и методы исследования. Методологической основой диссертационной работы явились исследования отечественных и зарубежных ученых, посвященных изучению причин неэффективности терапии ГЭРБ и влиянию быстрого типа метаболизма на антисекреторный эффект ИПП. Исследование было выполнено в формате проспективного, конечной точкой являлось выявление факторов-предикторов неэффективности антисекреторной терапии ИПП у пациентов с установленным диагнозом ГЭРБ. При обследовании пациентов, кроме общеклинических и специальных инструментальных методов исследования, применялось анкетирование и молекулярно-генетическое тестирование. Все указанные методы апробированы и широко применяются в клинической практике, что позволило получить достоверные результаты. Анализ полученных данных проводился с применением современных методов статистической обработки.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. У пациентов с эрозивным эзофагитом, неэрозивной рефлюксной болезнью и гиперчувствительностью пищевода к рефлюксу отмечаются различия в данных клинико-инструментального обследования, которые необходимо учитывать перед назначением антисекреторной терапии для повышения ее эффективности.
2. Полученные сведения о сравнительной частоте генотипов цитохрома P450 2C19 в Крымской популяции и влиянии генотипа *1/*1 (быстрого типа метаболизма) на эффективность терапии ингибиторами протонной помпы будут полезны для оптимизации лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.
3. Было установлено, что наиболее сильное ингибирующее действие на ферментативную активность цитохрома P450 2C19 оказывает эзомепразол, а рабепразол является слабым ингибитором.
4. Предложен дифференцированный подход к прогнозированию результатов антисекреторной терапии основанный на определении факторов – предикторов ее неэффективности.

Степень достоверности и апробация результатов исследования. Достоверность результатов исследования определяется достаточным объемом исследуемой выборки и корректным дизайном, а также применением принципов и методов доказательной медицины: стратификационные критерии, рандомизация, соответствие методов статистической обработки данных поставленным задачам.

Проведение диссертационного исследования одобрено Комитетом по этике научных исследований Медицинской академии имени С.И. Георгиевского (структурное подразделение) ФГАОУ «КФУ имени В.И. Вернадского» (протокол № 14 от 03.10.2017 г.). Диссертация прошла апробацию 18.12.2017 г. на расширенной проблемной комиссии по терапии и внутренней медицине Медицинской академии имени С.И. Георгиевского (структурное подразделение) ФГАОУ «КФУ имени В.И. Вернадского».

Основные положения диссертации были изложены на Девятнадцатой Российской гастроэнтерологической неделе (30 сентября – 2 октября 2013 г., г. Москва), на научно-практической конференции «Фокусы гастроэнтерологии» (23 мая 2013 г., г. Симферополь), на «Гастросессии–2014» (17 – 18 ноября 2014 г., г. Санкт-Петербург), на научно-практической конференции «Интегральные вопросы внутренней медицины» (22 мая 2015г., г. Симферополь), на международной конференции «Isotopes–2015» (21 – 26 июня 2015 г., г. Иерусалим), на 19 Славяно-Балтийском научном форуме «Санкт-Петербург–Гастро – 2017» (15 – 17 мая 2015 г., г. Санкт-Петербург), на «Гастросессии-2018» (1-2 марта 2018 г., г. Москва, лауреат конкурса работ молодых ученых),

По теме диссертации опубликовано 12 научных работ, из них 8 – в периодических изданиях, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных изданий, утвержденных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации основных научных результатов диссертации на соискание ученой степени, 1 полнотекстовая статья, опубликована в рецензируемом зарубежном научном издании и цитируемая в базах Scopus, PubMed, Web of Science.

Внедрение результатов работы в практику. Основные результаты исследования внедрены в практическую работу терапевтического отделения ГБУЗ РК «Симферопольская ГКБ №7», ГБУЗ Сахалинской области «Южно-курильская ЦРБ», терапевтического отделения ГБУЗ РК «Евпаторийская городская больница». Материалы диссертационной работы используются в учебном процессе при подготовке ординаторов, а также при повышении квалификации терапевтов, гастроэнтерологов и врачей общей врачебной практики (семейной медицины) на кафедре терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ имени В.И. Вернадского».

Личный вклад автора. Автором проанализирован материал, представленный в источниках литературы и определена степень разработанности проблемы, проведен патентно-информационный поиск, сформулированы цель и задачи исследования, определена его методология. Самостоятельно осуществлен набор и обследование пациентов, выполнены статистический анализ и интерпретация статистических данных, сформулированы основные положения работы, выводы и практические рекомендации, подготовлен материал к публикации.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 141 странице машинописного текста и состоит из введения, пяти разделов, три из которых посвящены результатам собственных исследований, заключения, выводов, рекомендаций, списка литературы, содержащего 170 источников (28 – кириллицей, 142 – латиницей) и приложения. Диссертация иллюстрирована 39 рисунками и 26 таблицами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Были проанализированы результаты обследования и лечения 136 пациентов, соответствующих критериям включения/исключения, наблюдавшихся амбулаторно или стационарно в ГБУЗ РК «РКБ им. Н.А. Семашко (г. Симферополь) за период с 2013 по 2014 гг.

Критерии включения: верифицированная ГЭРБ, подписанное информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных, мужчины и женщины в возрасте от 18 до 60 лет, проживающие в Крыму.

Критерии исключения: наличие в анамнезе гиперчувствительности или аллергии к любому из использовавшихся в данном исследовании препаратов, функциональная изжога, прочие заболевания пищевода: дивертикулы, рубцовые стриктуры, варикозное расширение вен пищевода, наличие тяжёлых сопутствующих заболеваний в стадии суб- и декомпенсации, злокачественный опухолевый процесс любой локализации, алкогольная и наркотическая зависимость, беременные или кормящие женщины, больные с низкой приверженностью к лечению.

После включения в исследование пациенты с ГЭРБ разделились на три группы: с наличием эрозивных повреждений пищевода и патологическими кислыми рефлюксами - группа эрозивного эзофагита (ЭЭ), с отсутствием повреждений пищевода, но с документированными патологическими кислыми рефлюксами - неэрозивная ГЭРБ (группа НЭРБ), а при отсутствии эрозивных дефектов пищевода, но наличии связи беспокоящих симптомов с физиологическими рефлюксами верифицировалась гиперчувствительность пищевода к рефлюксу (группа ГП).

Пациентам во всех группах был назначен пантопразол в стандартной дозировке сроком на 4 недели, с последующей оценкой его эффективности и анализом факторов – предикторов, влияющих на исход антисекреторной терапии ИПП. Полный ответ на терапию устанавливался при отсутствии у пациента жалоб на изжогу и количестве баллов опросника GERD ≥ 8 . В случаях, когда частота изжоги уменьшалась по сравнению с исходным уровнем, но продолжала причинять беспокойство, количество баллов опросника GERD составляло ≥ 8 и сохранялись кислые рефлюксы, устанавливался неполный ответ на терапию ИПП. Пациенты с неполным ответом для дальнейшего лечения были рандомизированы на две группы: в

первой группе для дальнейшего лечения применялся эзомепразол в стандартной дозировке 2 раза в сутки (группа эзомепразола), во второй - рабепразол в стандартной дозировке 2 раза в сутки (группа рабепразола). Также у пациентов указанных групп было оценено влияние рабепразола и эзомепразола на активность цитохрома P450 2C19.

Всем пациентам для визуальной оценки состояния слизистой оболочки пищевода и определения степени выраженности эзофагита проводилась эзофагогастродуоденоскопия, которая выполнялась эзофагогастродуоденоскопом «Fujinon 1-Z» (производитель Fujinon Corporation, Япония), для подтверждения рефлюксной природы жалоб проводилось [суточное мониторирование внутрипищеводного pH](#) с помощью ацидогастромонитора суточного носимого АГМ-24 МП, имеющего торговое наименование "[Гастроскан-24](#)" (ТУ 9441-002-13306657-2003, производитель: ЗАО НПП "[Исток-Система](#)", г. Фрязино). Молекулярно-генетическое исследование для определения полиморфизма цитохрома P450 2C19 проводилось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с помощью тест-система Seeplex® CYP2C19 Genotyping Set.

Пациентам с неполным ответом на антисекреторную терапию проводилось определение фенотипа цитохрома P450 2C19 и оценка влияния эзомепразола и рабепразола на активность фермента CYP2C19 с помощью ¹³C-пантопразолового дыхательного теста. При этом об активности фермента CYP2C19 судили по изменению соотношения ¹³CO₂/¹²CO₂ в выдыхаемом воздухе на 30-й минуте (delta over baseline, DOB₃₀).

Для быстрой оценки жалоб применялся опросник GERD-Q. Он включал в себя 3 группы вопросов: подтверждающих диагноз ГЭРБ (GERD-A), ставящих этот диагноз под сомнение (GERD-B) и показывающих влияние ГЭРБ на качество жизни (GERD-C).

Для выявления уровня тревоги и депрессии применялась шкала HADS (HADS-A – для оценки уровня тревоги, HADS-D – для оценки выраженности депрессии).

Статистическая обработка данных. Проводилась с помощью языка статистического программирования R версии v3.2.0. Для описательной статистики рассчитывались среднее (M) и стандартное отклонение (m), медиана (Me) или мода (Mo) и 25%–75% квантили. Для сравнения показателей между группами и подгруппами использовался критерий Манна-Уитни и показатель отношения шансов (ОШ). Для определения связей пар показателей в группах и подгруппах проводился корреляционный анализ. Для определения показателей-предикторов и поиска зависимости неблагоприятного исхода применялся логит-регрессионный анализ.

Краткая характеристика пациентов. Количество пациентов, вошедших в исследование, составило 136 человек, из них мужчин – 50 человек или 36,76% выборки, женщины – 86 человек или 63,24%. Медиана возраста составила 43 (32; 56) года. В группу ЭЭ вошло 49 пациентов, из них мужчины составили 26 (53,1%), а женщины – 23 (46,9%) человека, медиана возраста 39 (26; 55) лет. Группа НЭРБ была представлена 60 пациентами, из

них мужчин – 17 (28,3%), женщин – 43 (71,67%) человека, медиана возраста – 51 (37; 57) год. В группу ГП вошли 27 пациентов, из них мужчины – 7 (25,9%), женщины – 20 (74,1%) человек. Медиана возраста в группе составила 49 (34; 53) лет.

У 54 пациентов была отмечена недостаточная эффективность терапии, из них мужчин – 17 (34,70%) женщин – 32 (65,30%), с медианой возраста 46 (33; 55) лет. В группе ЭЭ неэффективная терапия была отмечена у 16 пациентов, из них мужчин – 8, женщин – 8, средний возраст – 47 (СО=±12,29) лет. В группе НЭРБ количество пациентов с неэффективной терапией составило 19 человек, из них мужчин – 5 (26,32%), женщин – 14 (73,68%) с медианой возраста 41,00 (32,5; 54,0). В группе ГП неэффективная терапия была отмечена у 16 пациентов: из них мужчин – 5 (31,25%), женщин – 11 (68,75%), медиана возраста составила 49 (34,5; 51,5) лет.

Результаты исследования и обсуждение

Для реализации первой задачи диссертационного исследования была проведена сравнительная клиническая оценка пациентов с ЭЭ, НЭРБ и ГП, при этом было выявлено, что пациенты в группе ЭЭ значительно моложе, чем в группе НЭРБ: медиана возраста в группе ЭЭ составила 39 лет (26; 55), в группе НЭРБ – 51 год (37; 57) ($p_1-p_2=0,008$), в группе ЭЭ значительно реже по сравнению с группой НЭРБ и ГП встречались пациенты женского пола (46,9% против 71,67% и 74,1% соответственно) и значительно чаще были представлены лица мужского пола (53,1% против 28,3% и 25,9% соответственно) ($p_1-p_2=0,009$, $p_1-p_3=0,022$). Избыточная масса тела встречалась достоверно чаще в группе ЭЭ (46,94%), чем в группе ГП (22,22%) ($p_1-p_3=0,04$). Ожирение I степени встречалось у пациентов с ГП (29,63%) и с ЭЭ (20,4%) значительно чаще, чему больных с НЭРБ (13,33%). Частота ожирения II степени в группе НЭРБ достигла 5%, а в группе ГП – 3,7%.

Во всех группах наиболее частой жалобой оказалась изжога. Длительность симптомов заболевания более 6 месяцев регистрировалась в группе ГП чаще (55,56%), чем в группах ЭЭ и НЭРБ (34,7% и 35,0% соответственно). Боли за грудиной значительно чаще встречались среди пациентов с ЭЭ (28,57%) и ГП (25,93%), чем среди пациентов с НЭРБ (16,67%). Отрыжка отмечалась одинаково часто во всех группах: 71,43%, 78,33% и 74,07% (соответственно для ЭЭ, НЭРБ, ГП). Положительный тест на *H. pylori* был отмечен одинаково часто во всех трех группах 36,73% – ЭЭ, 37,04% – НЭРБ, 37,04% – ГП.

В группе ГП уровень тревоги (медианный показатель HADS–А) был значимо выше, чем в группах НЭРБ – 14 баллов (12; 14) против 10 (8; 12) ($p_2-p_3=0,00$) и ЭЭ – 14 (12; 14) против 9 (8; 12) ($p_1-p_3=0,00$) соответственно. Между группами НЭРБ и ЭЭ также были найдены статистически значимые различия уровня тревоги: 10 баллов (8; 12) против 9 (8; 12) соответственно ($p_1-p_2=0,00$).

Медиана суммарного балла опросника GERD в группе ГП была значительно выше, чем в группе ЭЭ – 13 баллов (12; 14) против 10 (10; 11) ($p_1-p_3=0,001$). Также этот показатель в группе ГП был значительно выше, чем в группе НЭРБ – 13 баллов (12; 14) против 10 (9; 11) ($p_2-p_3=0,001$).

Показатель медианы процента времени с $pH < 4$ в группе ГП был значительно ниже, чем в группе ЭЭ – 3 (2,60; 3,86) против 43 (33; 60) ($p_1-p_3=0,00$). Значение медианы количества рефлюксов в группе ЭЭ составило 300 (218; 374), что значительно превышало соответствующий показатель в группе ГП – 23 (15,50; 35,00) ($p_1-p_3=0,001$). Мода количества рефлюксов длительностью более 5 минут в группе ГП была значительно ниже в группе ЭЭ – 1 (0; 1) против 16 (14; 19) ($p_1-p_3=0,001$).

Значение медианы процента времени с $pH < 4$ в группе ГП было значительно ниже, чем в группе пациентов с НЭРБ – 3 (2,60; 3,86) против 28 (17,95; 38,00) ($p_2-p_3=0,00$). Показатель медианы количества рефлюксов в группе ГП был значительно ниже среднего значения в группе НЭРБ – 23 (15,50; 35,00) против 130,78 (42,87) ($p_2-p_3 = 0,00$). При этом мода количества рефлюксов длительностью более 5 мин в группе ГП была значимо ниже таковой в группе НЭРБ – 1 (0; 1) против 8 (7,00; 11,25) ($p_2-p_3=0,00$).

Медиана частоты времени с $pH < 4$ в группе НЭРБ была существенно ниже аналогичной в группе ЭЭ – 28 (17,95; 38,00) против 43 (33; 60) ($p_1-p_2=0,001$). Среднее значение количества рефлюксов в группе НЭРБ было достоверно ниже соответствующего показателя в группе ЭЭ – 130,78 (42,87) против 300 (218; 374) ($p_1-p_2=0,001$). Значение моды количества рефлюксов длительностью более 5 мин. в группе НЭРБ была заметно ниже таковой в группе ЭЭ – 8 (7,00; 11,25) против 16 (14; 19) ($p_1-p_2=0,001$).

При исследовании сравнительной частоты генотипов цитохрома P450 2C19 в Крымской популяции были выявлены только генотипы *1/*1 и *1/*2. Генотип *1/*1 значительно чаще встречался в группе ЭЭ, чем в группе пациентов с ГП – 79,6% против 51,9% соответственно ($p_1-p_3=0,001$). Аналогичная характеристика была отмечена в паре групп НЭРБ и ГП (70% против 51,9% соответственно) ($p_2-p_3=0,001$). Статистически значимые различия были выявлены также при сравнении групп больных ЭЭ и НЭРБ: в группе ЭЭ наблюдалось значительно меньшее число пациентов с генотипом *1/*2 (20,4%) по сравнению с группой НЭРБ (30%) ($p_1-p_2=0,032$). Было проанализировано распределение генотипов CYP2C19 в зависимости от пола: генотип *1/*1 чаще встречался среди лиц женского пола – 63,2%, а среди лиц мужского пола – 36,8%. Аналогичная картина была выявлена и в отношении генотипа *1/*2. Носителями мутантного гетерозиготного состояния оказалось 63,4% женщин и 36,6% мужчин ($\chi^2=0,001$; D.f.=1; $p=0,977$). Отношение шансов в группе мужчин составило 1,007 (95% ДИ: 0,754 – 1,316), тогда как среди женщин данный показатель не достиг значения единицы и оказался статистически не значимым – 0,996 (95% ДИ: 0,622 – 1,630).

Таким образом, проведенный сравнительный анализ свидетельствует о неоднородности данных клиничко-инструментального обследования пациентов с разными формами ГЭРБ.

При анализе эффективности терапии в группах было выявлено, что пациенты с ЭЭ и полным ответом на терапию ИПП были значительно моложе, чем пациенты с неполным ответом (31 год против 47 лет, $p=0,01$). У них реже встречалась депрессия (8 баллов (6; 8) против 10 (2,34), $p=0,001$) и тревога (8 баллов (8; 9) против 12 (12,00; 13,25), $p=0,001$), наблюдалась существенно меньшая продолжительность снижения уровня внутрипищеводного $pH<4$ (42,52 (15,74) против 61,13 (22, 61), $p=0,001$), регистрировалось достоверно меньшее общее число желудочно–пищеводных рефлюксов и рефлюксов продолжительностью более 5 минут (269,45 (95,78) против 382,25 (80,59), $p=0,001$; 4,7 (13,40; 17,00) против 19,75 (17,75; 21,00) $p=0,001$ соответственно).

Пациенты с НЭРБ с положительным ответом на терапию были значительно старше, чем в группе с неэффективной терапией (54 против 41 года, $p=0,03$). Уровень тревоги и депрессии был значительно выше в группе пациентов с неэффективной терапией НЭРБ (9 баллов (8; 10) против 12 (11,50; 13,00), $p=0,001$; 9 баллов (8; 10) против 12 (10; 12), $p=0,001$ соответственно). Исходные (до терапии) и контрольные результаты опросника GERD также продемонстрировали бóльшую выраженность клинических симптомов и нарушения качества жизни у пациентов с неэффективной терапией НЭРБ ($p=0,001$). Продолжительность снижения уровня внутрипищеводного $pH<4$ и общее количество рефлюксов оказались у пациентов с эффективной терапией НЭРБ существенно ниже, чем у больных с неэффективной терапией ($p<0,02$).

В группе с неэффективной терапией ГП чаще встречались избыточная масса тела ($Me=29,5$, $p=0,001$), быстрый тип метаболизма ($p=0,01$). Общее время, в течение которого в пищеводе сохраняется $pH<4$ хотя и не превышало в этой группе физиологический уровень, но достоверно отличалось от показателя в группе с эффективной терапией (3,50 (2,92; 4,03) против 2,85 (1,40; 3,10) $p=0,01$). Выраженность клинических симптомов через 4 недели лечения, оцененная с помощью опросника GERD, значительно уменьшалась в группе с полным ответом на терапию ИПП ($p=0,001$).

Таким образом, пациенты у которых терапия ИПП оказалась неэффективной, характеризовались избыточной массой тела, более высоким уровнем депрессии и тревоги по шкале HADS, большей продолжительностью снижения pH в пищеводе менее 4 и бóльшим общим числом ГЭР в течение суток, бóльшим удельным весом лиц с генотипом *1/*1 по сравнению с пациентами с хорошим ответом на лечение.

Было исследовано влияние генотипов CYP2C19 на эффективность терапии. Было установлено, что полный ответ на терапию ИПП значительно чаще связан с генотипом *1/*2, а носители генотипа *1/*1 более склонны к развитию неблагоприятного исхода терапии (Таблица 1).

Таблица 1 – Сравнительная частота генотипов цитохрома P450 2C19 среди пациентов с эрозивным эзофагитом, неэрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и гиперчувствительностью пищевода в группах с различной эффективностью терапии

Генотип		Исход, абс. (%)		D.f.	χ^2	р-оценка
		эффективная терапия	неэффективная терапия			
ЭЭ	*1/*1	25 (64,1%)	14 (35,9%)	1	0,915	0,339
	*1/*2	8 (80,0%)	2 (20,0%)			
	Отношение шансов	0,801	1,795			
	95% доверительный интервал	0,543 – 1,182	0,485 – 6,643			
НЭРБ	*1/*1	23 (54,8%)	19 (45,2%)	1	11,916	0,001
	*1/*2	18 (100,0%)	0 (0,0%)			
	Отношение шансов	0,548	3,237			
	95% доверительный интервал	0,416 – 0,721	–			
ГП	*1/*1	2 (14,3%)	12 (85,7%)	1	8,429	0,004
	*1/*2	9 (69,2%)	4 (30,8%)			
	Отношение шансов	0,206	2,786			
	95% доверительный интервал	0,054 – 0,783	1,199 – 6,472			

Для поиска взаимосвязи с благоприятным исходом терапии показателей опросника GERD, шкалы HADS и типа метаболизма ИПП во всех группах был проведен корреляционный анализ. В группе ЭЭ в парах показателей «Исход» и «GERD – В₄», «Исход» и «GERD – С₄», «Исход» и «GERD – суммарный» были найдены сильные отрицательные корреляция ($r=-0,86$, $p=0,001$; $r=-0,78$, $p=0,001$; $r=-0,83$, $p=0,001$ соответственно), «Исход» и HADS – А, «Исход» и HADS – D ($r=-0,75$, $p=0,001$; $r=-0,50$, $p=0,00$) соответственно. В группе НЭРБ сильные корреляционные связи отрицательной направленности были выявлены в парах показателей «Исход» и «GERD-А₄» ($r=-0,79$, $p=0,001$), «Исход» и «GERD-В₄» ($r=-0,78$, $p=0,001$), «Исход» и «GERD – суммарный₄» ($r=-0,82$, $p=0,001$), «Исход» и скорость метаболизма ($r=-0,45$, $p=0,01$), «Исход» и HADS – А ($r=-0,65$, $p=0,001$). В группе ГП были найдены сильные отрицательные корреляции для пар показателей «Исход» и «GERD-А₄» и «Исход» и «GERD-суммарный₄»: ($r=-0,88$, $p=0,001$); ($r=-0,95$, $p=0,001$) соответственно.

Установленные взаимосвязи свидетельствуют как об увеличении эффективности антисекреторной терапии у пациентов с промежуточным и медленным типами метаболизма ИПП, а также у пациентов с низким уровнем тревоги и депрессии, так и о значении опросника GERD для оценки эффективности терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

Были проанализированы данные клинико-инструментального обследования пациентов с ГЭРБ и определены факторы – предикторы неэффективности антисекреторной терапии.

Статистически значимыми предикторами неэффективности терапии в группе ЭЭ оказались длительность изжоги более 6 месяцев (регрессионный коэффициент 5,44889, $p=0,001$); эрозивный эзофагит в анамнезе (регрессионный коэффициент 4,02024, $p=0,001$); количество баллов опросника GERD (регрессионный коэффициент 0,550155, $p=0,00873$); среднее количество рефлюксов (рисунок 1).

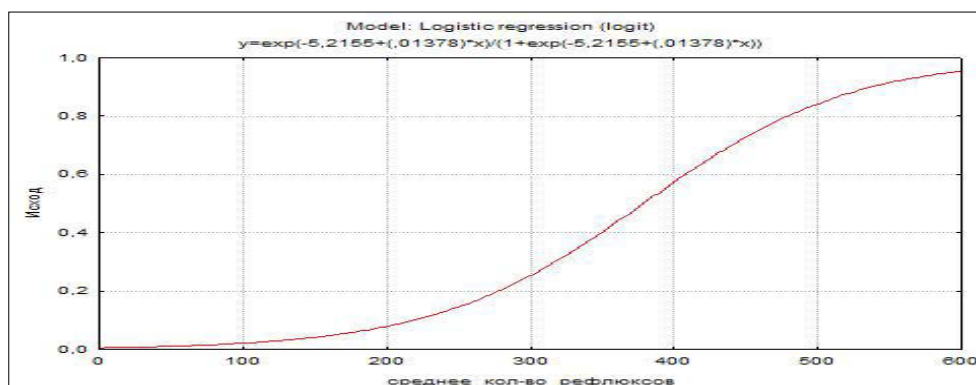


Рисунок 1 – Зависимость исхода антисекреторной терапии от показателя «Среднее количество рефлюксов» у пациентов с эрозивным эзофагитом.

Статистически значимыми предикторами неэффективности терапии в группе НЭРБ были определены: длительность изжоги более 6 месяцев (регрессионный коэффициент 2,2, $p=0,0002$); количество баллов шкалы «HADS–A» (регрессионный коэффициент 1,26, $p=0,001$); количество баллов шкалы «HADS–D» (регрессионный коэффициент 1,75704, $p=0,001$) (рисунок 2), количество баллов опросника GERD (регрессионный коэффициент 2,75616, $p=0,001$) (рисунок 3); среднее количество рефлюксов (регрессионный коэффициент 0,04, $p=0,001$).

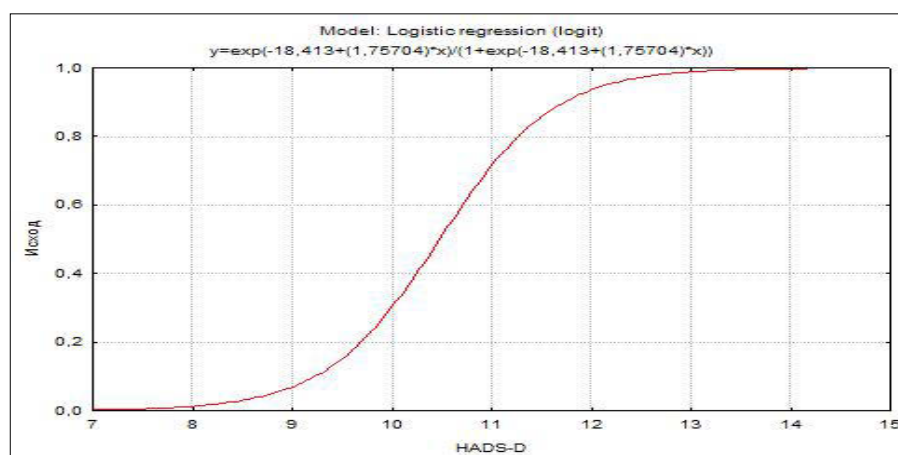


Рисунок 2 – Зависимость исхода антисекреторной терапии от показателя «HADS–D» у пациентов неэрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

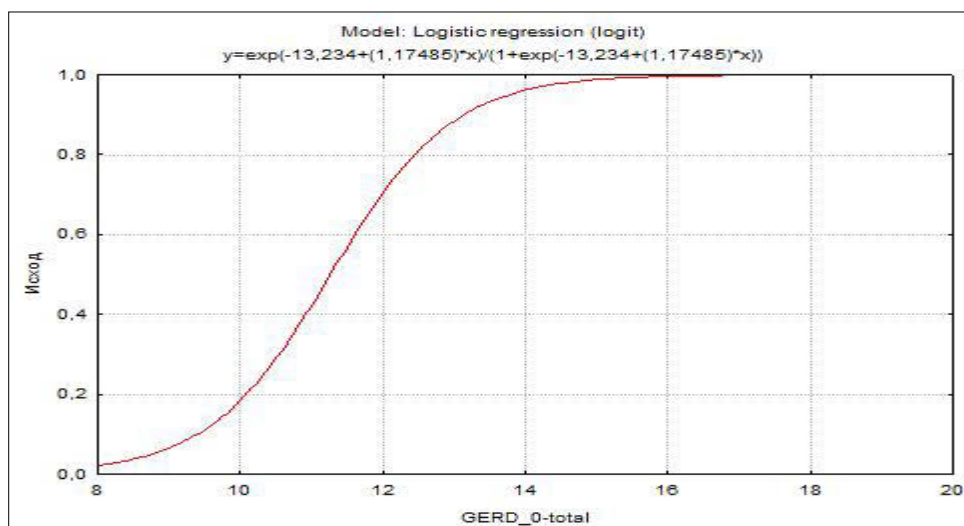


Рисунок 3 – Зависимость исхода антисекреторной терапии от показателя «GERD–суммарный» у пациентов с неэрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.

Статистически значимыми предикторами снижения эффективности терапии в группе ГП были индекс массы тела 30 – 34,9 кг/м² (регрессионный коэффициент 29,7737, $p=0,001$) (рисунок 4), а также быстрый тип метаболизма ИПП (регрессионный 2,6, $p=0,003$) (рисунок 5).

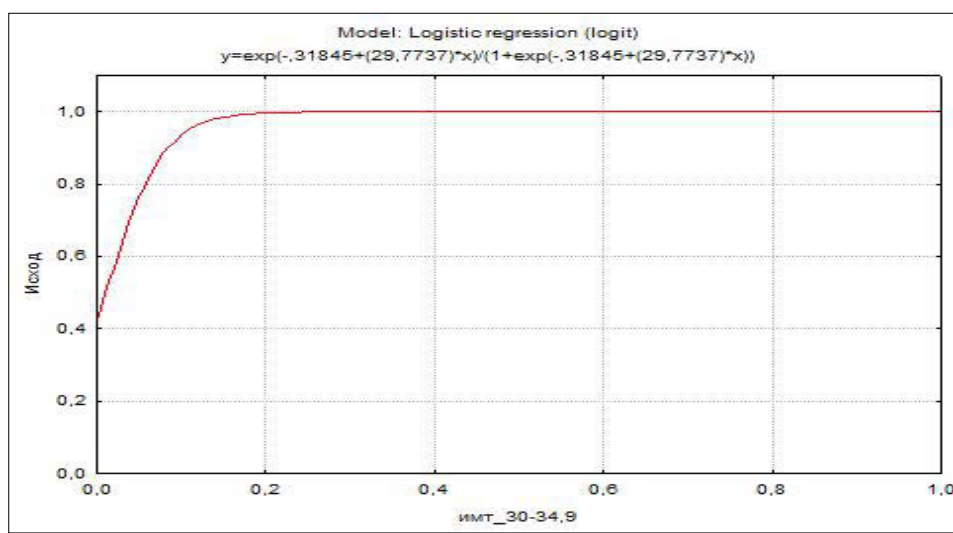


Рисунок 4 – Зависимость исхода антисекреторной терапии от показателя «Индекс массы тела 30 –34,9» у пациентов с гиперчувствительностью пищевода.

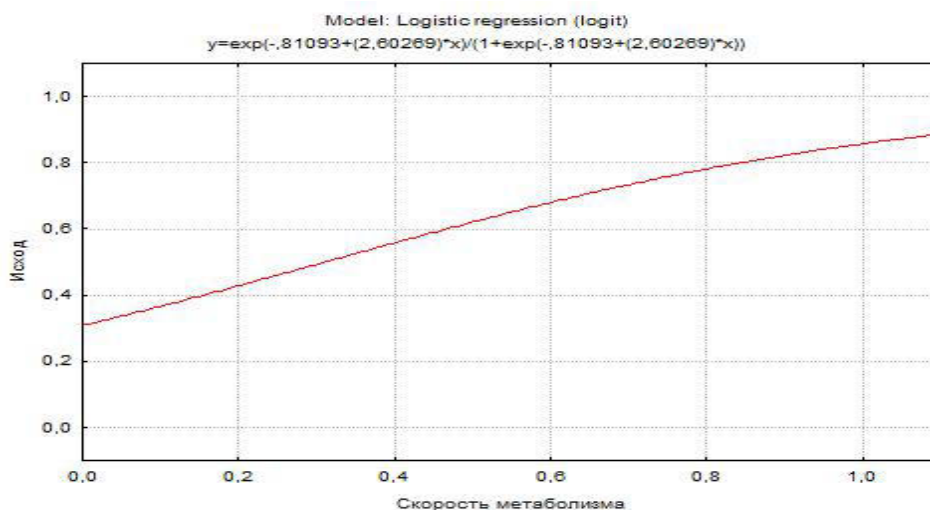


Рисунок 5 – Зависимость исхода антисекреторной терапии показателя «скорость метаболизма» у пациентов с гиперчувствительностью пищевода.

Пациенты с недостаточной эффективностью были рандомизированы на две группы. В каждой группе пациенты принимали один из ИПП: эзомепразол 40 мг 2 раза в день (группа эзомепразола) или рабепразол 20 мг два раза в день (группа рабепразола). Все указанные препараты назначались в течение 4 недель. В группу эзомепразола вошло 27 пациентов, из них 10 мужчин, 17 женщин, средний возраст составил 41 (18–64) год; в группу рабепразола также вошло 27 пациентов, из них 9 мужчин, 18 женщин, средний возраст 43 (18–67) года. Эффективность проводимой терапии определялась с помощью оценки уровня интрагастрального рН на 7-й и 28-й дни терапии (таблица 2).

Таблица 2 – Сравнительная оценка динамики средних показателей интрагастрального рН на фоне лечения в группах больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, получавших эзомепразол и рабепразол

Группа	Количество пациентов	Средний возраст (в годах)	Внутрижелудочное время с рН>4 в %	
			7-й день	28-й день
Эзомепразол	27	41(16–64)	60,7	98,2
Рабепразол	27	43(18–67)	46,3	90,3
Средняя разница значений			11,6	10,8
95% доверительный интервал			4,5 – 18,7	8,1 – 21,6

Таким образом, было выявлено, что в группе эзомепразола показатели интрагастрального рН на 7-й и 28-й день терапии несколько превышали аналогичные показатели в группе рабепразола, но антисекреторные эффекты были сопоставимы.

Для определения фенотипа и выявления феноконверсии после приема эзомепразола и рабепразола был проведен ^{13}C -ПДТ. В группе эзомепразола у 19 пациентов был выявлен генотип *1/*1, а фенотип БМ у 14 пациентов. Через 30 дней терапии ИПП был проведен повторный ^{13}C -ПДТ, который выявил фенотип быстрого БМ только у 7 пациентов из 19. У 8 пациентов выявлен генотип *1/*2. Фенотип ПМ до начала терапии был выявлен у 6 пациентов, а через 30 дней терапии у 4 (рисунок 6).

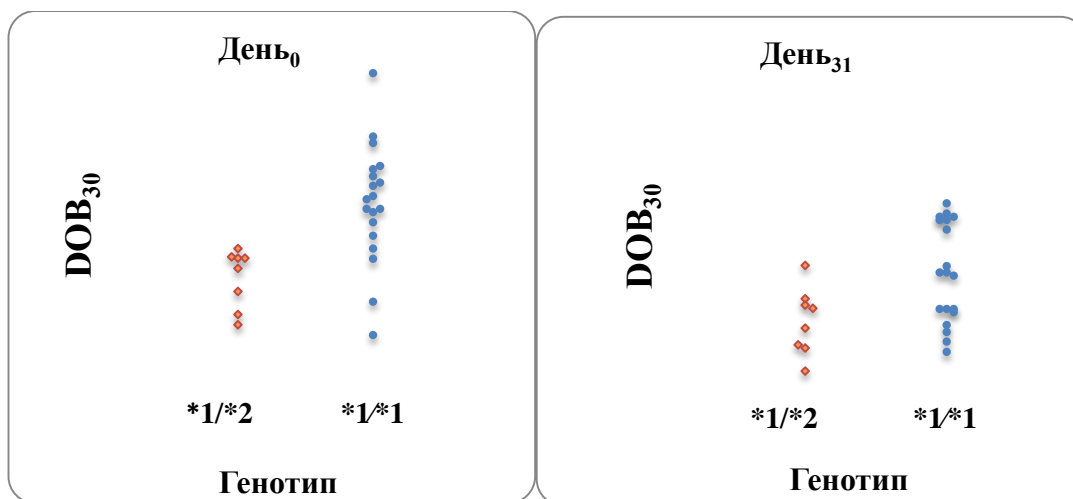


Рисунок 6 – Корреляция генотипа с фенотипом до (День₀) и после (День₃₁) терапии в группе пациентов, принимавших эзомепразол.

Таким образом, в группе пациентов с генотипом *1/*1, принимавших эзомепразол, было зафиксировано несовпадение генотипа с фенотипом которое составило 26% до начала терапии и 63% после ($\text{DOB}_{30\text{день}_0} = 4,7 \pm 1,8\text{‰}$ vs. $\text{DOB}_{30\text{день}_{31}} = 2,9 \pm 1,5\text{‰}$), для генотипа *1/*2 - 25% до и 50% после терапии ($\text{DOB}_{30\text{день}_0} = 2,4 \pm 0,9\text{‰}$ vs. $\text{DOB}_{30\text{день}_{31}} = 1,4 \pm 1,0\text{‰}$).

В группе рабепразола генотип *1/*1 был выявлен у 12 пациентов, а фенотип БМ у 5 пациентов как до, так и после терапии. У 15 пациентов с генотипом *1/*2 фенотип ПМ, как до, так и после терапии, был выявлен у 11 пациентов (рисунок 7).

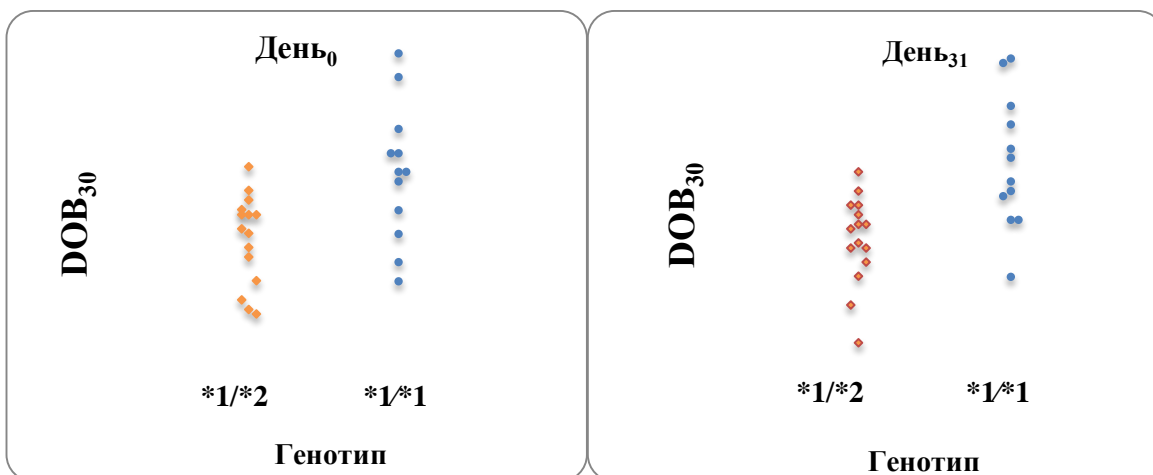


Рисунок 7 – Корреляция генотипа с фенотипом до (День₀) и после (День₃₁) терапии в группе пациентов, принимавших рабепразол.

Таким образом, несовпадение генотипа с фенотипом до и после терапии рабепразолом у пациентов с генотипом *1/*1 составило 58% ($DOB_{30 \text{ день}_0} = 3,1 \pm 1,4\%$ против $DOB_{30 \text{ день}_{31}} = 3,1 \pm 1,4\%$). У пациентов с генотипом *1/*2 гено-фенотипическое расхождение до и после терапии составило 36% ($DOB_{30} = 1,7 \pm 0,9\%$ против $DOB_{30} = 1,5 \pm 0,9\%$ соответственно).

Из вышеизложенного следует, что в группе эзомепразола среднее значение DOB_{30} после терапии было значительно ниже исходного: $DOB_{30} = 2,4 \pm 1,5\%$ против $DOB_{30} = 4,0 \pm 1,9\%$ соответственно ($p < 0,001$) (рисунок 8 таблица 3). Напротив, средняя DOB_{30} у пациентов, принимавших рабепразол, не продемонстрировала статистически значимых изменений до ($DOB_{30} 2,3 \pm 1,4\%$) и после ($DOB_{30} 2,2 \pm 1,4\%$) терапии ($p = 0,80$) (рисунок 9, таблица 3).

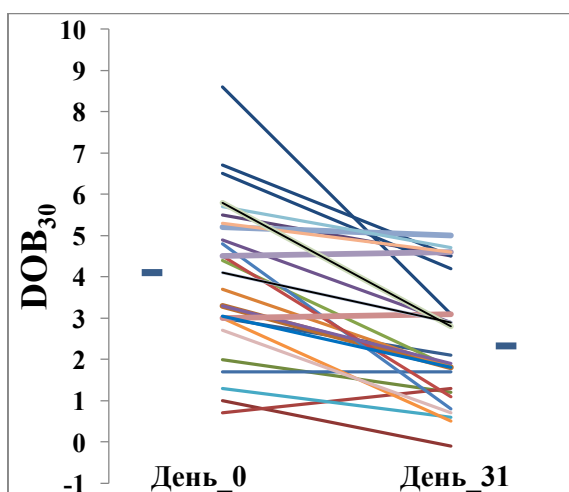


Рисунок 8 – Динамика среднего значения DOB_{30} до и после терапии у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, принимавших эзомепразол.

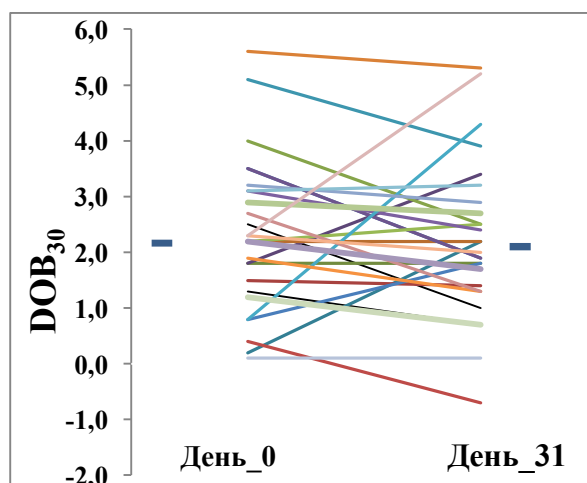


Рисунок 9 – Динамика среднего значения DOB_{30} до и после терапии у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, принимавших рабепразол.

Таблица 3 – Средние показатели ^{13}C -ПДТ до и после терапии в исследуемых группах

Применяемый ИПП	Количество пациентов	Генотип		Средняя DOB_{30} день 0 (в %)	Средняя DOB_{30} день 31-й (в %)	Значение P для DOB_{30}
		*1/*1	*1/*2			
Эзомепразол	27	19	8	$4,0 \pm 1,9$	$2,4 \pm 1,5$	0,001
Рабепразол	27	12	15	$2,3 \pm 1,4$	$2,2 \pm 1,4$	0,80

Таким образом, полученные в работе результаты позволили выявить некоторые клинические особенности больных с эрозивным эзофагитом, НЭРБ и гиперчувствительностью пищевода к рефлюксу, показать различия между больными ГЭРБ, отвечающими и не отвечающими на терапию ингибиторами протонной помпы, определить генетический полиморфизм цитохрома P450 2C19 в Крымской популяции пациентов с ГЭРБ, установить факторы-предикторы неэффективности терапии ГЭРБ ингибиторами протонной помпы, своевременное выявление которых даст возможность оптимизировать лечение таких больных.

ВЫВОДЫ

1. Между группами больных с эрозивным эзофагитом, неэрозивной рефлюксной болезнью и гиперчувствительностью пищевода к рефлюксу отмечаются различия, касающиеся соотношения мужчин и женщин (преобладание мужчин среди пациентов с эрозивным эзофагитом), частоты отдельных симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (более высокая частота болей за грудиной у больных с эрозивным эзофагитом и более высокая частота болей в эпигастрии у пациентов с гиперчувствительностью пищевода к рефлюксу), а также выраженности депрессии и тревоги по шкале HADS (бóльшая выраженность у больных с гиперчувствительностью пищевода к рефлюксу), продолжительности снижения внутрипищеводного $\text{pH}<4$ и числа кислых гастроэзофагеальных рефлюксов длительностью более 5 мин. (более высокие показатели у больных эрозивным эзофагитом), удельного веса пациентов с генотипами цитохрома P450 2C19 *1/*1 и *1/*2.

2. Больные эрозивным эзофагитом и неэрозивной рефлюксной болезнью, у которых терапия ингибиторами протонной помпы оказалась неэффективной, характеризуются более высоким уровнем депрессии и тревоги по шкале HADS, большей продолжительностью снижения pH в пищеводе менее 4 и бóльшим общим числом рефлюксов в течение суток, по сравнению с пациентами с хорошим ответом на лечение. У больных с гиперчувствительностью пищевода к рефлюксу, не ответивших на антисекреторную терапию, наблюдается больший удельный вес лиц с избыточной массой тела, регистрировался больший процент времени снижения pH в пищеводе менее 4 в течение суток по сравнению с пациентами, у которых лечение было эффективным ($p<0,001$).

3. Генетический полиморфизм гена цитохрома P450 2C19 в Крымской популяции больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью представлен генотипами *1/*1 (быстрые метаболизаторы) - 69,9% и *1/*2 (промежуточные метаболизаторы) - 31,1%. У пациентов с генотипом *1/*2 полный ответ на антисекреторную терапию ингибиторами протонной помпы встречается достоверно чаще (85,4%), чем у больных с генотипом *1/*1 (14,6%) ($p<0,001$). Напротив, у больных с генотипом *1/*1 неэффективность применения ингибиторов протонной помпы отмечается достоверно чаще (52,6%), чем у пациентов с генотипом *1/*2 (47,4%) ($p<0,001$).

4. Предикторами неэффективности терапии ингибиторами протонной помпы у пациентов с эрозивным эзофагитом выступают: наличие в анамнезе длительной изжоги и эзофагита, а также количество баллов опросника GERD (>12) ($p<0,001$). Прогностическими факторами отсутствия ответа на лечение у больных неэрозивной рефлюксной болезнью служат: наличие в анамнезе продолжительной изжоги (более 6 мес.), высокие баллы шкалы HADS (выше 10), количество баллов опросника GERD (больше 12), быстрый метаболизм ингибиторов протонной помпы, повышение общего числа гастроэзофагеальных рефлюксов в течение суток ($p<0,001$). Предикторами

неэффективности терапии у больных с гиперчувствительностью пищевода к рефлюксу являются: повышенный индекс массы тела, количество баллов опросника GERD через 4 недели лечения, быстрый метаболизм ингибиторов протонной помпы ($p < 0,001$).

5. Проведенный анализ ингибиторов протонной помпы (эзомепразола, рабепразола) показал, что эзомепразол обладает выраженным ингибирующим влиянием на активность фермента CYP 2C19, приводящим к изменению соотношения его генотипа и фенотипа (лекарственно-индуцированной феноконверсии) ($p < 0,001$). Рабепразол оказывает слабое ингибирующее действие на цитохром P450 2C19 и не вызывает развития феноконверсии.

РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Перед началом антисекреторной терапии ГЭРБ необходимо оценить наличие факторов, влияющих на эффективность лечения: избыточной масса тела и ожирения (индекс массы тела < 30), продолжительной изжоги в анамнезе (более 6 месяцев), высоких баллов опросника GERD (более 12), повышенного уровня тревоги, а также быстрой скорости метаболизма ингибиторов протонной помпы.

2. У пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в Крымской популяции при резистентности к терапии ингибиторами протонной помпы первого поколения (пантопразол) рекомендуется продолжить терапию эзомепразолом или рабепразолом в стандартных дозировках два раза в сутки.

3. Для длительной поддерживающей терапии у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью Крымской популяции клинически обоснованным является применение эзомепразола в половинной дозировке.

Перспективы дальнейшей разработки темы. Продолжение научных исследований по данной тематике особенно актуально в связи с развитием современного научного направления - персонифицированной терапии. На сегодняшний день индивидуальный подбор методов и подходов к лечению возможен с помощью фармакогенетического тестирования. При достаточной выборке пациентов данные, полученные с помощью молекулярно-генетического тестирования, можно экстраполировать на популяцию. Важное значение имеет дальнейшее изучение эффективности применения ИПП не только у пациентов с ГЭРБ, но и у больных ГЭРБ с сочетанной патологией: ревматоидным артритом, системной красной волчанкой, идеопатическим фиброзирующим альвеолитом и др.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. Кляритская И.Л. Полиморфизм гена цитохрома CYP2C19 и клиническое значение его определения. / И.Л. Кляритская, Ю.С. Работягова // Крымский терапевтический журнал – 2013. – №1. – С. 19 – 25.
2. Кляритская И.Л. Использование ^{13}C -дыхательных тестов в современной клинической практике – актуальное направление индивидуализации лекарственной терапии. / И.Л. Кляритская, Ю.С. Работягова // Крымский терапевтический журнал – 2013. – №2. – С. 74 – 78.
3. Кляритская И.Л. Современные методы определения полиморфизма гена цитохрома P450 2C19 у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. / И.Л. Кляритская, Ю.С. Работягова // Крымский терапевтический журнал – 2014. – №2. – С. 131 – 137
4. Кляритская И.Л. Современные методы определения полиморфизма гена цитохрома P450 2C19 для оптимизации терапии кислотозависимых заболеваний. / И.Л. Кляритская, Ю.С. Работягова // Евразийский Союз Ученых – 2014. – №6. – С. 60 – 62.
5. Работягова Ю.С. Определение полиморфизма гена цитохрома P450 2C19 с целью оптимизации терапии кислотозависимых заболеваний. / Работягова Ю.С., Кляритская И.Л. // Клиническая медицина – 2015 – №93 (1). – С. 46 – 50.
6. Кляритская И.Л. Фармакокинетические профили межлекарственного взаимодействия ингибиторов протонной помпы. / И.Л. Кляритская, Ю.С. Работягова // Крымский терапевтический журнал – 2015. – №1. – С. 11 – 19.
7. Кляритская И.Л. Клиническое значение определения полиморфизма гена цитохрома P450 2C19 у пациентов с рефрактерной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. / И.Л. Кляритская, Ю.С. Работягова // Крымский терапевтический журнал – 2015. – №2. – С. 49 – 53.
8. Кляритская И.Л. Применение дыхательных тестов при гастроэнтерологических заболеваниях патологии и коморбидной патологии у пожилых. / И.Л., Кляритская, Е.В. Максимова, В.В. Кривой, Е.В. Сименихина, Ю.С. Работягова, Е.О. Шелихова // Сборник материалов VII межрегиональной научно-практической гериатрической конференции врачей первичного звена Северо-Кавказского федерального округа «Актуальные вопросы современной медицины и гериатрии» – 2016 г. – С. 140 - 144.
9. Anil S Modak. The effect of proton pump inhibitors on the CYP2C19 enzyme activity evaluated by the pantoprazol - ^{13}C breath test in GERD patients: clinical relevance for personalized medicine / Anil S Modak,

- Klyarytska I, Kriviy V, Tsapyak T, Rabotyagova Y. // Journal of Breath Research – 2016. – Vol. 10 – №4: 046017.
10. Работягова Ю.С. Исследование генетического полиморфизма цитохрома P450 2C19 и его влияние на исход терапии у пациентов с ГЭРБ в Крымской популяции. / Работягова Ю.С., Кляритская И.Л. // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова – 2017. – Т 9 – №1. – С. 96-101.
11. Работягова Ю.С. Клиническое значение влияния ингибиторов протонной помпы на активность фермента CYP2C19, оцененное с помощью ¹³C-пантопразолового дыхательного теста у пациентов с ГЭРБ. / Работягова Ю.С., Кляритская И.Л., Кривой В.В., Цапьяк Т.А. // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга – 2017. – №1. С. 102 – 102а.
12. Работягова Ю.С. Сравнительная характеристика пациентов с различными формами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. / Работягова Ю.С., Кляритская И.Л. // Крымский терапевтический журнал – 2017 – №4. С. 49 – 53.

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИИ

ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
ЭЭ – эрозивный эзофагит
НЭРБ – неэрозивная форма рефлюксной болезни
ГП – гиперчувствительности пищевода к рефлюксу
ИПП – ингибиторы протонной помпы
рН – «водородный показатель»
CYP2C19 – изоформа цитохрома P450 2C19
GERD – Q – опросник
HADS – шкала госпитальной тревоги и депрессии
ИМТ – индекс массы тела
DOB ¹³CO₂ – изменение содержания ¹³C в выдыхаемом воздухе по сравнению с исходным уровнем
ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия
ПЦР – полимеразная цепная реакция
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
СО – слизистая оболочка
CYP2C19 – цитохром P450 2C19
¹³C–ПДТ – ¹³C–пантопразоловый дыхательный тест

Библиотека литературы по функциональной гастроэнтерологии:

www.gastroscan.ru/literature/