

Эффективность комбинированного антисекреторного препарата Эзолонг в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Н.Б. Губергриц¹, П.Г. Фоменко², Г.М. Лукашевич¹, О.А. Голубова¹, Э.Н. Станиславская¹, А.Н. Агibalов²

¹Донецкое областное клиническое территориальное медицинское объединение

²Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Авторы представили данные литературы и результаты собственного исследования, в котором оценили эффективность и безопасность препарата Эзолонг в лечении больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Получены результаты, подтверждающие высокую эффективность, хорошую переносимость Эзолонга, низкую частоту побочных эффектов. **Ключевые слова:** гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, эзомепразол, бикарбонат натрия, Эзолонг, эффективность, безопасность.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – одно из самых распространенных серьезных заболеваний органов пищеварения, способное значительно ухудшить качество жизни больных при прогрессировании. ГЭРБ приводит к развитию опасных осложнений, в том числе пищевода Баррета, а в дальнейшем и аденокарциномы пищевода [3, 25]. ГЭРБ в общей популяции встречается в 20,0% случаев и имеет тенденцию к росту распространенности [1, 2, 4].

ГЭРБ – хроническое рецидивирующее заболевание, проявляющееся характерными клиническими признаками и обусловленное спонтанным, регулярно повторяющимся ретроградным «забросом» (рефлюксом) кислого желудочного содержимого и/или щелочного дуоденального содержимого в пищевод с повреждением его дистальных отделов (воспаление, эрозии, пептическая язва) [19].

Гастроэзофагеальный рефлюкс может быть не самостоятельным заболеванием, а симптомом (например, язвенной болезни) [19].

Цели лечения ГЭРБ [19]:

- ликвидация жалоб, улучшение качества жизни пациентов, устранение факторов риска;
- улучшение гистологической картины слизистой оболочки пищевода, эпителизация эрозий и язв;
- профилактика осложнений, удлинение ремиссий.

Лечение следует начинать с рекомендаций по изменению образа жизни:

- спать с приподнятым не менее чем на 15 см головным концом кровати. Но подкладывать больше подушек – это неправильно, т.к. при этом происходит сгибание туловища и еще большее затруднение пассажа содержимого желудка в правильном направлении, увеличивается риск возникновения гастроэзофагеального рефлюкса. Правильно – подложить под головной конец кровати предмет высотой 10–15 см. В этом случае туловище пациента будет расположено наклонно, и риск возникновения рефлюкса уменьшится;
- после приема пищи избегать наклонов вперед. При таких наклонах провоцируется гастроэзофагеальный рефлюкс, то есть симптом «шнурков». Следовательно, необходимо также рекомендовать не носить обувь со шнурками;
- не носить тесную одежду, тугие пояса, корсеты, бандажи;

- избегать поднятия тяжестей более 8–10 кг, перенапряжения брюшного пресса и работы, связанной с наклонами туловища вперед;

- бросить курить;

- бороться с избыточной массой тела;

- избегать приема лекарств, снижающих тонус нижнего пищеводного сфинктера и провоцирующих желудочно-пищеводный рефлюкс (метилксантины, холинолитики, нитраты, β-адреноблокаторы, антагонисты кальция, миотропные спазмолитики, наркотические анальгетики, оральные контрацептивы, антидепрессанты, прогестерон и др.), а также снижающих защитные свойства слизистой пищевода (нестероидные противовоспалительные препараты, хинидин и др.);

- принимать пищу не позднее чем за 2–3 ч до сна, желательно после приема пищи не ложиться, а совершить небольшую прогулку;

- избегать приема холодных, газированных напитков, крепкого кофе, жирной, острой, кислой пищи, шоколада.

При медикаментозном лечении ГЭРБ используют две принципиальные тактики [7, 19]:

- начинают лечение с применения наиболее мощных антисекреторных средств – ингибиторов протонной помпы (ИПП) – в стандартной или двойной терапевтической дозировке, а после достижения клинического эффекта дозу ИПП снижают до поддерживающей (step-down therapy);

- назначают поэтапно нарастающую терапию, используя последовательно антациды, а при их неэффективности – блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов и, наконец, ИПП (step-up therapy).

Безусловно, антисекреторная терапия должна сопровождаться прокинетиками (метоклопрамид, домперидон, итоприд и др.).

На фармацевтическом рынке Украины представлен целый ряд ИПП: омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол, эзомепразол. Каждый из этих ИПП имеет свои особенности.

Интерес вызывает препарат Эзолонг, который представляет собой комбинацию эзомепразола 20 мг или 40 мг и антацида натрия гидрокарбоната 1080 мг.

В данном исследовании как антисекреторный препарат был выбран Эзолонг в качестве основного компонента, включающего эзомепразол, по ряду причин. Во-первых, безусловно, именно ИПП, а не блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов, следует применять для лечения ГЭРБ. Только ИПП обеспечивают выполнение правила Бэлла: «Для заживления язв и эрозий при лечении ГЭРБ внутрипищеводное pH > 4 должно поддерживаться большую часть суток» [24]. Во-вторых, эзомепразол имеет ряд преимуществ в фармакокинетике по сравнению с омепразолом.

Эзомепразол является энантиомером (оптическим изомером) омепразола, то есть эзомепразол – левовращающий

изомер омепразола (S-изомер). Установлено, что S-изомеры ИПП имеют значительные преимущества в фармакокинетике перед своими R-изомерами и над смесями R- и S-изомеров [9, 39, 40]. В то же время те ИПП, которые используют в настоящее время на практике, являются именно такими смесями. Но только для эзомепразола удалось создать оптически устойчивый S-изомер – эзомепразол. Эзомепразол устойчив в виде любой лекарственной формы – как для приема per os, так и для внутривенного введения [9, 33]. В исследовании T. Anderson и соавторов (2000) [9, 22] на 12 здоровых добровольцах было показано, что прием эзомепразола по 20 мг ежедневно в течение 5 дней обеспечивал на 70% большую площадь под кривой зависимости «концентрация–время», чем прием омепразола в той же дозе за тот же период времени. В другом двойном слепом исследовании T. Lind и соавторов (2000) [9, 28] на 36 пациентах также было продемонстрировано, что средние значения площади под кривой «концентрация–время» на 5-й день приема эзомепразола в суточной дозе 40 и 20 мг были в 5 и в 2 раза выше, чем для аналогичного приема омепразола 20 мг в сутки. Это объясняют тем, что эзомепразол меньше, чем омепразол подвергается гидроксилированию с участием цитохрома P450 (CYP2C19) в печени и имеет меньший клиренс, чем R-изомер омепразола [9, 23]. Этим же объясняют большую площадь под кривой зависимости пиковой концентрации в крови (ПКС) эзомепразола от принятой дозы препарата по сравнению с площадью под аналогичной кривой омепразола (рис. 1, 2) [14].

Свойство эзомепразола меньше подвергаться метаболизму системой цитохрома P450 принципиально отличает препарат от других ИПП. В популяции существует полиморфизм гена CYP2C19. У представителей европеоидной расы только 2–5% имеют структуру гена и цитохрома P450, благоприятную для метаболизма ИПП, а остальные метаболизируют эти средства в разной степени быстро. Все это не позволяет с высокой точностью предсказывать эффективность применения ИПП и объясняет наличие пациентов, резистентных к этим препаратам. Только создание эзомепразола позволило преодолеть этот недостаток [9]. Преимущества метаболизма эзомепразола по сравнению с омепразолом представлены на рис. 3.

Фармакокинетика эзомепразола позволяет уверенно говорить об отсутствии необходимости коррекции дозы препарата у пожилых, при легком и умеренном нарушении функции печени [9, 32, 37]. Эзомепразол имеет такой же профиль взаимодействия с другими препаратами, что и омепразол, а по отдельным группам препаратов даже лучше [9].

Эзомепразол имеет преимущества перед омепразолом и в отношении фармакодинамики. Антисекреторное действие эзомепразола является дозозависимым. Эзомепразол в дозе 20 и 40 мг ежедневно в течение 5 дней поддерживал внутрижелудочное значение $pH > 4,0$ достоверно более длительный период времени, чем омепразол 20 мг ежедневно, что было продемонстрировано в двойном слепом перекрестном исследовании на 36 больных с ГЭРБ. Так, время с внутрижелудочным $pH > 4,0$ при приеме эзомепразола 40 мг составляло 70% в течение суток, эзомепразола 20 мг – 53%, омепразола 20 мг – 44% [9, 28]. Кроме того, в исследовании на 115 пациентах с ГЭРБ было показано, что ежедневный прием эзомепразола 40 мг поддерживает внутрижелудочное значение $pH > 4,0$ в течение более длительного периода суток, чем прием омепразола 40 мг. Процент времени суток с $pH > 4,0$ в первый день приема был 48,6% и 40,6% ($p < 0,001$) для эзомепразола и омепразола соответственно. На 5-й день приема эти показатели составили 68,4% и 62,0%. На 5-й день приема у 88,0% пациентов, принимавших эзомепразол, и у 77,0%, принимавших омепразол, внутрижелудочное значение $pH > 4,0$ сохранялось более 12 ч. В связи с этой лечебной суточной дозой эзомепразола выбрана доза 40 мг [7, 9].

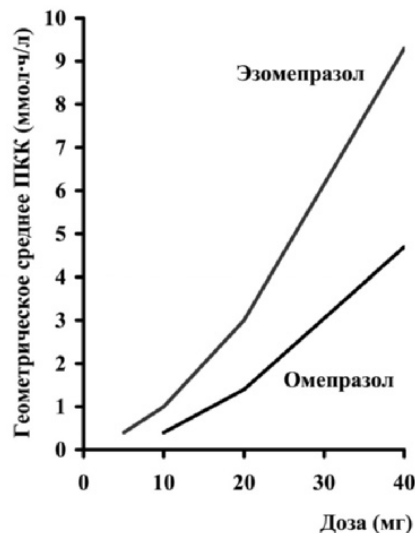


Рис. 1. (Здесь и рис. 2–5 – см. пояснения в тексте)

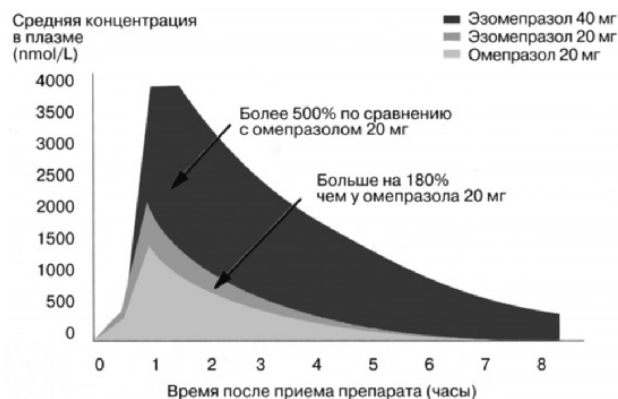


Рис. 2.

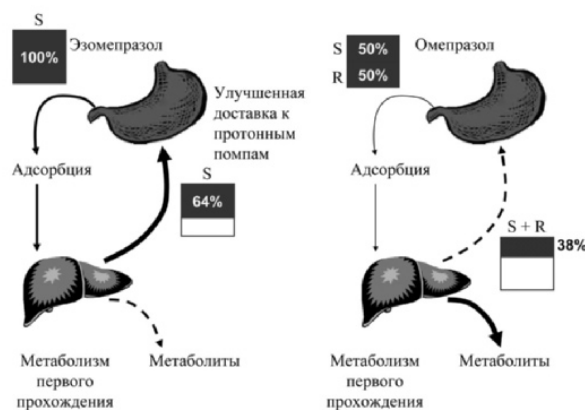


Рис. 3.

Антисекреторный эффект эзомепразола имеет преимущества не только по сравнению с омепразолом, но и со стандартными суточными дозами других ИПП (лансопразола, пантопразола, рабепразола). Эзомепразол более эффективен в контроле желудочной секреции по сравнению с другими ИПП при использовании не только стандартных, но и поддерживающих доз препаратов.

В соответствии с преимуществами фармакокинетики и фармакодинамики эзомепразола он имеет и высокую клиническую эффективность:

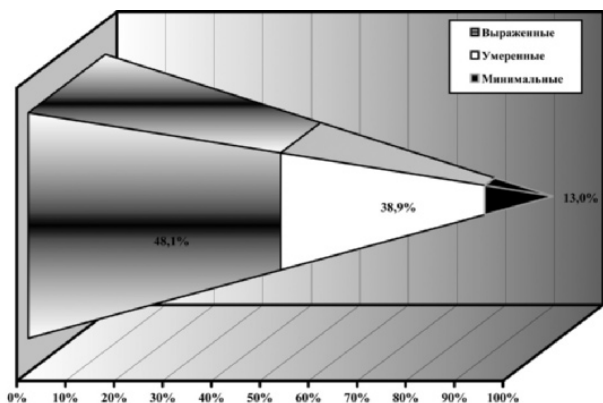


Рис. 4.

- эффективность эрадикации *Helicobacter pylori* (Hр) при использовании схем тройной терапии на основе эзомепразола – 91,7% (мета-анализ 5 двойных слепых рандомизированных контролируемых исследований) [8];

- при лечении эзомепразолом 40 мг/сут достигается рубцевание 90,0% дуоденальных язв в течение 4 нед [17];

- заживление эзофагита при лечении эзомепразолом 40 мг/сут за 4 нед – 78% больных, за 8 нед – 93% [27].

Натрия гидрокарбонат в составе препарата Эзолонг обеспечивает быстрый кислотонейтрализующий эффект, благодаря которому достигается ликвидация изжоги и боли в течение первых минут приема препарата. Кроме того, благодаря быстрой кислотонейтрализации эзомепразол не нуждается в кислотозащитной капсуле и поэтому быстро всасывается в кровь и блокирует протонные помпы.

В работах последних двух десятилетий антациды «реабилитированы» по многим позициям. Оказалось, что даже на фоне монотерапии современными антацидами достигается высокая частота заживления дуоденальных язв. В настоящее время антациды переживают свое второе рождение [18, 21].

Действуя как основания антациды способны повышать значение рН в желудке более 4, а гидрокарбонат натрия – более 7. Снижение кислотности подавляет пептическую активность желудочного сока [20].

Однако следует помнить о побочных эффектах гидрокарбоната натрия, которые включают: системный алкалоз и вероятность появления или усугубления отечного синдрома за счет задержки натрия (это надо учитывать при лечении больных с недостаточностью кровообращения, артериальной гипертензией, болезнями почек, циррозом печени); экскрецию бикарбоната натрия, приводящую к ощелачиванию мочи, что может способствовать развитию фосфатного нефролитиаза; возможность метеоризма и отрыжки вследствие образования углекислого газа [20]. При приеме гидрокарбоната натрия возникает «рикошетное» повышение кислотной продукции за счет стимуляции гастринпродуцирующих клеток [12]. Интенсивно нейтрализуя соляную кислоту, бикарбонат натрия обладает непродолжительным действием [7].

Следует также знать, что гидрокарбонат натрия взаимодействует с некоторыми лекарственными веществами, например, с аллопуринолом, наркотическими анальгетиками, некоторыми антибиотиками (олеандомицином, тетрациклинами, эритромицином), с трициклическими антидепрессантами, непрямыми антикоагулянтами, сульфаниламидами и др. В ряде случаев такое взаимодействие оказывает положительный эффект. Например, параллельный прием гидрокарбоната натрия и аллопуринола рекомендуют использовать для предотвращения преципитации уратов и образования конкрементов [20].

Несмотря на побочные эффекты и особенности гидрокарбоната натрия введение его в состав препарата Эзолонг

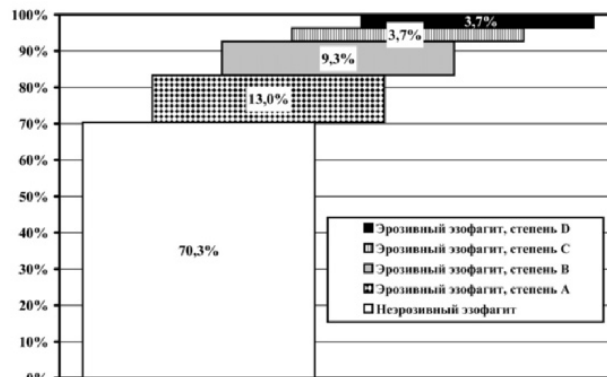


Рис. 5.

обеспечивает быстроту достижения эффекта, взаимное потенцирование эффектов компонентов препарата, так как благодаря эзомепразолу не развивается синдром «рикошета». В результате Эзолонг действует быстро, эффективно и пролонгировано, что подтверждается и нашими данными, изложенными ниже.

Цель исследования: изучение эффективности и безопасности препарата Эзолонг при лечении пациентов с ГЭРБ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находились 54 больных с ГЭРБ. Больные обследовались и лечились в гастроэнтерологическом отделении Донецкого областного клинического территориального медицинского объединения, которое является базой кафедры внутренней медицины им. О.Я. Губергрица Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького.

Критерии включения больных в исследование:

- пациенты в возрасте от 18 до 60 лет;
- наличие клинических и эндоскопических симптомов ГЭРБ;

- письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- пациенты младше 18 лет и старше 60 лет;
- гиперчувствительность к эзомепразолу, гидрокарбонату натрия;
- нарушения кровотока неясной этиологии;
- психические нарушения;
- беременность и лактация;
- отсутствие клинических и эндоскопических признаков ГЭРБ;

- нежелание сотрудничать в проведении исследования;
- тяжелая печеночная и/или почечная недостаточность.

Среди обследованных нами больных были 32 (59,3%) женщины и 22 (40,7%) мужчины.

Возраст больных колебался от 20 до 58 лет.

У 38 (70,4%) больных эзофагит был неэрозивным, у 14 (25,9%) больных – эрозивным, у 2 (3,7%) больных – эрозивно-язвенным. Пищевод Баррета выявлен у 3 (5,6%) больных. Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы диагностирована у 15 (27,8%) больных.

Мы обследовали также контрольную группу, которая состояла из 30 практически здоровых. Их возраст составил от 28 до 59 лет. В контрольную группу вошли 18 (60,0%) женщин и 12 (40,0%) мужчин. То есть пол и возраст практически здоровых были сопоставимы с полом и возрастом больных.

Обследование больных состояло, в первую очередь, из анализа жалоб, анамнеза, объективных данных, а также из проведения общих анализов крови и мочи, биохимического

исследования крови, фиброэзофагогастродуоденоскопии (ФЭГДС) с биопсией слизистой пищевода и желудка, оценки качества жизни пациентов. Кроме того, больным проводили классический уреазный дыхательный тест для диагностики хеликобактериоза.

Для оценки жалоб больных и результатов объективного исследования (болезненности при пальпации) применяли показатель средней степени тяжести (ССТ). Для вычисления этого показателя сначала оценивали интенсивность боли и других проявлений сочетанной патологии согласно следующей шкале: 0 баллов – жалобы отсутствуют; 1 балл – жалобы минимальные; 2 балла – жалобы умеренные; 3 балла – жалобы выраженные или очень выраженные. После этого по формуле рассчитывали ССТ:

$$ССТ = \frac{a + 2b + 3c}{a + b + c + d}$$

где ССТ – средняя степень тяжести клинических проявлений; a – количество больных с выраженностью признака в 1 балл; b – количество больных с выраженностью признака в 2 балла; c – количество больных с выраженностью признака в 3 балла; d – количество больных с отсутствием признака.

Качество жизни оценивали с помощью опросника SF-36 [6, 10, 11, 15, 29, 31, 35].

При статистической обработке материала вычисляли среднюю арифметическую (M), ее ошибку (m), среднее квадратичное отклонение (σ). При изучении возможной взаимосвязи между двумя выборками, для оценки ее степени определяли коэффициент линейной корреляции (r) и непрямой корреляции (η). Достоверность отличий средних величин двух выборок оценивали на основании критерия Стьюдента (t) с учетом его параметров, принятых в медико-биологических исследованиях. Выполняли кластерный анализ [13, 16]. Статистическая обработка полученных данных выполнялась на компьютере IBM PC Pentium III с использованием стандартных пакетов программ Microsoft Excel.

После включения в исследование продолжительность лечения и наблюдения больных – 2 нед. Перед началом лечения получали письменное информированное согласие, собирали анамнез, проводили объективное исследование, ФЭГДС, дыхательный тест на Нр, выполняли клинические анализы крови и мочи, биохимическое исследование крови (билирубин общий и прямой, АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, гаммаглутамилтранспептидаза, мочевины, креатинин), оценку качества жизни. Через 1 нед лечения вновь проводили объективное исследование, а также регистрацию побочных реакций, контроль за соблюдением режима лечения, оценку эффективности и безопасности препарата. По окончании лечения проводили объективное исследование, ФЭГДС, дыхательный тест на Нр, клинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, регистрацию побочных реакций, контроль за соблюдением режима лечения, оценку эффективности и безопасности препарата, качества жизни. Кроме того, до лечения всем больным, а после лечения только больным с эрозивно-язвенными изменениями слизистой пищевода и с пищеводом Баррета выполняли биопсию. Для оценки морфологических изменений слизистой оболочки пищевода (СОП) тканевые срезы окрашивали гематоксилином и эозином, а также проводили окрашивание мундына с помощью PAS-реакции.

В зависимости от варианта лечения пациенты были разделены на 2 группы: основную группу и группу сравнения. В группу сравнения вошли 26 пациентов, которые получали только базисную терапию (модификация образа жизни, диета, мотилиум по 1 таблетке 3 раза в день, омепразол по 20 мг

2 раза в день). Пациенты основной группы (28 больных) вместо омепразола получали Эзолонг 40 мг в сутки.

Больным обеих групп, у которых выявляли Нр, дополнительно к терапии ГЭРБ назначали Флемоксин по 1,0 2 раза в день и Клацид 500 мг 2 раза в день в течение 10 дней.

Группы больных были сопоставимы по полу, возрасту пациентов, давностью ГЭРБ, частотой сопутствующей патологии.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Всех больных беспокоили диспепсические явления. Они были выраженными у 26 (48,1%) больных, умеренными – у 21 (38,9%) больного, минимальными – у 7 (13,0%) больных (рис. 4). ССТ диспепсического синдрома составила 2,35.

Всех больных беспокоила изжога, а 30 (55,6%) больных указывали также на отрыжку кислым. Отрыжка воздухом, съеденной пищей беспокоила 36 (66,7%) больных. Тошнота беспокоила 28 (51,9%) больных, а рвота, не приносящая облегчения, – 10 (18,5%) больных. Среди нарушений стула преобладала склонность к запорам у 19 (35,2%) больных. Диарея беспокоила 6 (11,1%) больных, чередование запоров и диареи – 14 (25,9%) больных. Нормальный стул имел место у 15 (27,8%) больных. Вздутие, бурчание в животе отмечали 16 (29,6%) больных.

ССТ астеноневротического синдрома, который был диагностирован у 44 (81,5%) больных, составила 1,41. Этот синдром проявлялся общей слабостью, недомоганием, раздражительностью, нарушением сна.

Из анамнеза удалось выяснить, что давность изжоги как основного симптома ГЭРБ составляла от 1 года до 15 лет.

При объективном обследовании состояние всех больных было удовлетворительным. Кожа и слизистые оболочки были обычного цвета. Язык был обложен беловатым, сероватым налетом у 49 (90,7%) больных, а отпечатки зубов по краям языка определялись у 38 (70,4%) больных.

При объективном исследовании органов грудной клетки существенных изменений выявлено не было. Показатели частоты сердечных сокращений и артериального давления колебались в рамках нормы.

При поверхностной пальпации у всех больных живот был мягким, безболезненным. При глубокой пальпации умеренная разлитая болезненность в эпигастрии отмечалась у 18 (33,3%) больных. У 16 (29,6%) пациентов имела место болезненность под мечевидным отростком, которая усиливалась при надавливании пальцем под ним. Существенных изменений при пальпации печени выявлено не было, селезенка не пальпировалась ни у одного больного.

Ввиду того, что у всех обследованных имела место ГЭРБ, изменения пищевода при эндоскопии были выявлены у всех больных (пациенты с эндоскопически негативной ГЭРБ в исследование не включались). У всех больных выявлены гиперемия и отек СОП, более значительные в нижней трети. У 38 (70,3%) больных эзофагит был неэрозивным; у 14 (25,9%) больных выявлены эрозии СОП; у 2 (3,7%) больных – язва, и эрозии данной слизистой. Эндоскопически пищевод Баррета был заподозрен у 3 (5,6%) больных, причем этот диагноз был подтвержден гистологически. При эндоскопии зияние кардии было выявлено у 38 (70,4%) больных. У 15 (27,8%) больных определялся пролапс слизистой оболочки желудка (СОЖ), что было квалифицировано как наличие диафрагмальной грыжи. У 19 (35,2%) больных при эндоскопии регистрировался также дуоденогастральный рефлюкс. Можно допустить, что в связи с наличием у больных с ГЭРБ в ряде случаев этот рефлюкс был не только дуоденогастральным, но и дуоденогастроэзофагеальным. Наше предположение подтвердилось тем, что во время эндоскопии у

13 (24,1%) больных в пищеводе определяли содержимое, окрашенное желчью.

Среди 16 (29,6%) пациентов с эрозивными и эрозивно-язвенными изменениями СОП у 7 (13,0%) больных были диагностированы эрозивный эзофагит степени А, у 5 (9,3%) больных – степени В, у 2 (3,7%) больных – степени С, у 2 (3,7%) больных – степени D по Лос-Анджелесской классификации (рис. 5) [5].

У больных с неэрозивным эзофагитом гистологическое исследование выявило признаки хронического воспаления с пролиферацией эпителия, акантозом его, незначительную очаговую инфильтрацию, преимущественно лимфоцитарную и одиночные лимфоциты, гистиоциты (рис. 6).

В случаях язв пищевода наблюдались дефекты слизистой оболочки с наличием экссудата с большим количеством полиморфноядерных лейкоцитов на поверхности дефекта, а также среди грануляционной ткани в дне язвы, где в инфильтрате также было много лимфоцитов (рис. 7, 8). Скопление полиморфноядерных лейкоцитов является доказательством обострения процесса, тогда как рост волокнистой соединительной ткани является проявлением хронического течения язвы. В трех случаях наблюдалась частичная эпителизация язв, когда из одной их стороны на поверхность грануляционной или молодой волокнистой соединительной ткани напозлал пласт тонкого эпителия с наличием митозов в клетках, увеличением в них ядерно-цитоплазматического отношения, которое свидетельствует о незрелости эпителия. Таким образом, хроническое течение язвы иногда сопровождалось заживлением ее с напозланием на дно дефекта молодого, с признаками регенерации эпителия.

Чередование повреждения СОП при рефлюксе желудочного содержимого или содержимого двенадцатиперстной кишки с процессами регенерации, заживления язвы создают условия для возникновения пищевода Баррета. Наличие цилиндрического эпителия, который находится в дистальной части пищевода выше нижнего сфинктера его, называется пищеводом Баррета [38]. Есть много клинических и экспериментальных доказательств того, что эти изменения являются результатом образования язвы со следующей реэпителизацией цилиндрическим эпителием на фоне многослойного плоского неороговевающего эпителия [34], то есть речь идет о метаплазии эпителия. Цилиндрический эпителий более приспособлен к воздействию желудочного или кишечного секрета при одновременном гастроэзофагеальном и дуоденогастральном рефлюксе, поэтому в стволовых клетках слизистой оболочки возникают фенотипические изменения и формирование кишечного эпителия с бокаловидными клетками [41] или желудочного эпителия [30]. Пищевод Баррета встречается при гаст-

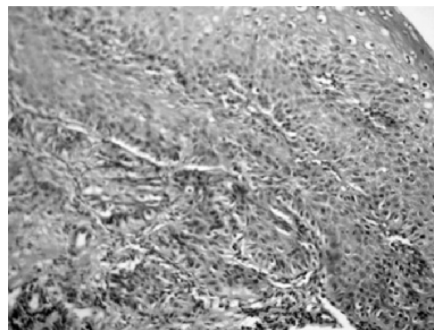


Рис. 6. Хронический эзофагит с пролиферацией многослойного плоского эпителия и лимфогистиоцитарной инфильтрацией.
Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 200$

роэзофагеальном рефлюксе приблизительно у 10% таких больных с язвами [26].

В биоптатах больных имело место изменение СОП на СОЖ (рис. 9, 10), в котором также определялось значительное воспаление, даже с формированием лимфоидных фолликулов. Пищевод Баррета диагностирован у 3 (5,6%) больных. PAS-реакция выявляла накопление муцина в цилиндрическом эпителии желудка и гранул гликогена в многослойном эпителии пищевода (рис. 11).

Иногда СОЖ в пищеводе сохраняла не только покровно-язмочный, но и железистый эпителий. Желудочные железы, которые имеют структуру и функцию пилорических желез, были расположены и под эпителием пищевода, сохраняя свои морфологические и функциональные черты (рис. 12, 13).

По данным литературы, после антирефлюксной терапии возможна регрессия изменений, характерных для пищевода Баррета [36].

С помощью классического дыхательного теста Нр выявлен у 22 (40,7%) больных.

Результаты клинических анализов крови и мочи, биохимического исследования крови существенных изменений у обследованных больных не выявили.

Для оценки качества жизни обследованных больных мы использовали опросник SF-36. Результаты изучения качества жизни представлены на рис. 14.

У пациентов с ГЭРБ при поступлении в клинику оказались достоверно сниженными все показатели, которые относятся к характеристике физического здоровья. Наиболее сниженным был показатель боли. У больных он составил $19,5 \pm 2,8$ балла, а у здоровых – $72,2 \pm 1,9$ балла ($p < 0,05$). Значительно сниженным был также показатель общего здоровья. У больных этот показатель оказался сниженным

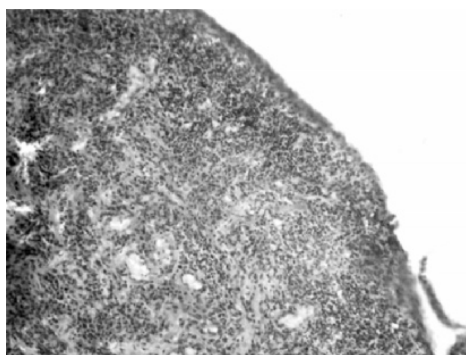


Рис. 7. Язвенный эзофагит. Грануляционная ткань на поверхности дефекта слизистой оболочки с густым клеточным инфильтратом.
Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 200$

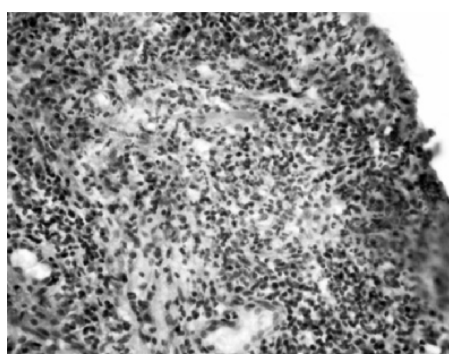


Рис. 8. В состав инфильтрата входят лимфоциты, гистиоциты и полиморфноядерные лейкоциты.
Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 400$

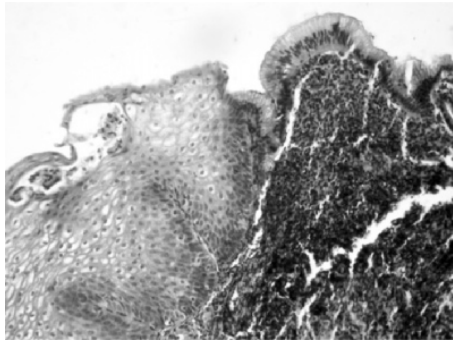


Рис. 9. Выраженное воспаление в месте изменения многослойного плоского эпителия пищевода на цилиндрический эпителий желудка.

Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 200$

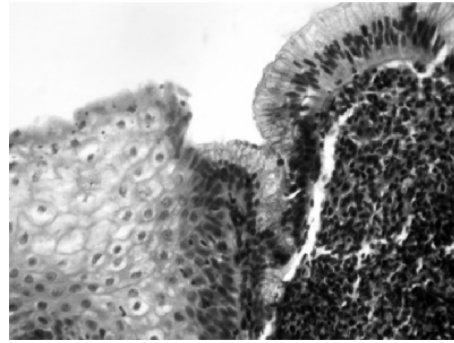


Рис. 10. В составе воспалительного инфильтрата преобладают лимфоциты, что свидетельствует о хроническом течении процесса.

Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 400$

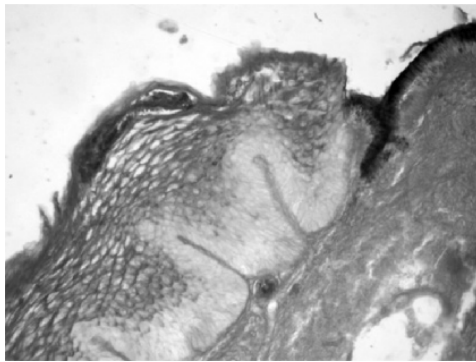


Рис. 11. Наличие муцина в эпителии желудка и гликогена в эпителии пищевода. PAS-реакция. Ув. $\times 200$

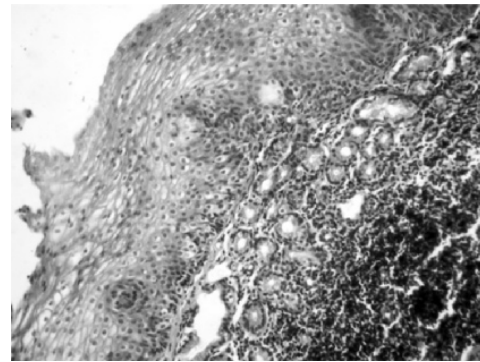


Рис. 12. Пилорические железы желудка под многослойным плоским эпителием пищевода на фоне выраженного воспаления.

Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 200$

до $33,2 \pm 1,8$ баллов, а в контрольной группе составлял $70,2 \pm 0,8$ баллов ($p < 0,05$). Показатель физического функционирования у больных был снижен до $32,4 \pm 2,1$ баллов, а показатель ролевого физического функционирования – до $29,5 \pm 2,3$ баллов, тогда как у здоровых эти показатели составили соответственно $75,7 \pm 2,1$ баллов и $71,8 \pm 2,8$ баллов (в обоих случаях $p < 0,05$).

Из показателей, характеризующих психическое здоровье, наиболее сниженным был показатель жизнеспособности. У больных с ГЭРБ этот показатель составил всего $27,3 \pm 1,2$ балла, а в контрольной группе – $74,8 \pm 2,4$ балла ($p < 0,05$). Действительно, у больных имели место проявления астенизации, канцерофобии, эмоциональной лабильности, ипохондрии, депрессии, которые, вероятно, и повлияли на показатель жизнеспособности и на другие показатели психического здоровья по шкале SF-36. Однако изучение психосоматических нарушений не было нашим заданием. Изложенное выше предположение подтверждается также снижением показателя психологического здоровья, который у обследованных больных составил $20,7 \pm 0,9$ балла (в контрольной группе – $73,5 \pm 1,6$ балла; $p < 0,05$). Больные нередко выражали мнения о невозможности продолжения работы на прежнем рабочем месте, о сложности относительно самообслуживания, выполнения простых бытовых действий. Это, вероятно, отразилось на снижении показателей социального функционирования и ролевого эмоционального функционирования, которые у пациентов были снижены до $29,5 \pm 1,7$ балла и до $32,0 \pm 2,0$ балла соответственно (в контрольной группе соответственно $74,5 \pm 1,8$ балла и $73,7 \pm 2,1$ балла; $p < 0,05$).

Таким образом, у больных с ГЭРБ были достоверно сниженными показатели качества жизни, которые характеризуют и физическое, и психическое здоровье.

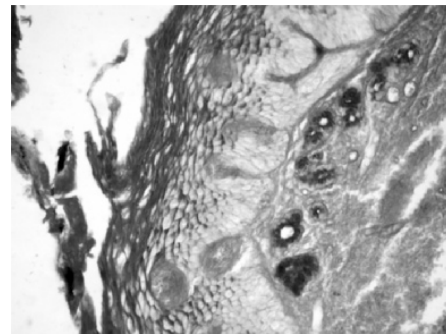


Рис. 13. Пилорические железы желудка, продуцирующие муцин, расположены под эпителием пищевода с гликогеном в поверхностных слоях.

PAS-реакция. Ув. $\times 200$

Диспепсические явления, в том числе изжога, исчезли у 15 (53,6%) больных основной группы, уменьшились у 11 (39,2%) больных этой группы, остались прежними у 1 (3,6%) больного и усилились у 1 (3,6%) больного. ССТ диспепсических проявлений после стационарного лечения у больных основной группы составила 1,09. В группе сравнения диспепсические явления после лечения в клинике исчезли у 11 (42,3%) больных, уменьшились у 9 (34,6%) больных, остались прежними у 5 (19,2%) больных и усилились у 1 (3,9%) больного. ССТ диспепсических проявлений после лечения в этой группе снизилась до 1,38. То есть ССТ диспепсии после терапии с включением Эзолонга была в 1,27 раза ниже, чем после лечения омепразолом. Частота исчезновения и уменьшения диспепсических яв-

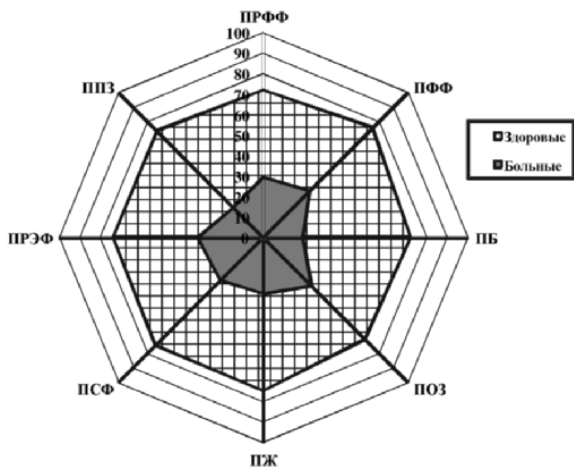


Рис. 14. Показатели качества жизни у обследованных больных и практически здоровых по результатам опросника SF-36:

ПРФФ – показатель ролевого физического функционирования;
 ПФФ – показатель физического функционирования;
 ПБ – показатель боли;
 ПОЗ – показатель общего здоровья;
 ПЖ – показатель жизнеспособности;
 ПСФ – показатель социального функционирования;
 ПРЭФ – показатель ролевого эмоционального функционирования;
 ППЗ – показатель психологического здоровья

ний после лечения в основной группе была в 1,21 раза выше, чем в группе сравнения. И наоборот, частота усиления диспепсических явлений и сохранения их после выписки из стационара в основной группе была в 3,20 раза меньше, чем в группе сравнения.

ССТ астеноневротических проявлений после лечения у больных основной группы составила 0,40, а у больных группы сравнения – 0,72, то есть выраженность астении после традиционного лечения была в 1,80 раза выше, чем после предложенной терапии.

При объективном исследовании после лечения со стороны органов грудной клетки не выявили изменений по сравнению с первым исследованием ни в одном случае. Болезненность в эпигастрии и под мечевидным отростком после лечения определялась только у 2 (7,1%) больных основной группы и у 4 (15,4%) больных группы сравнения.

Не было зарегистрировано существенных изменений в общих анализах крови, мочи и в биохимическом анализе крови.

По данным ФЭГДС во всех случаях неэрозивного эзофагита было достигнуто значительное улучшение в обеих группах больных: уменьшение или исчезновение гиперемии, отека слизистой.

После лечения эрозивный эзофагит был выявлен у 2 (7,1%) больных основной группы и у 5 (19,2%) больных группы сравнения; эрозивно-язвенный эзофагит – только у 1 (3,8%) больного группы сравнения. У 1 (3,6%) больного основной группы, у которого при поступлении в клинику был диагностирован эрозивно-язвенный эзофагит, удалось достичь заживления язв и эрозий (рис. 15).

То есть в результате основного варианта лечения заживление язв и эрозий достигнуто у 6 (21,4%) больных, а в группе сравнения – у 2 (7,7%) больных. Следовательно, основной вариант терапии оказался в 2,78 раза эффективнее относительно лечения эрозий и язв при пептическом эзофагите у обследованных больных, чем традиционное лечение.

Пищевод Баррета был выявлен у 3 больных при поступлении в клинику. При контрольной эндоскопии после ста-

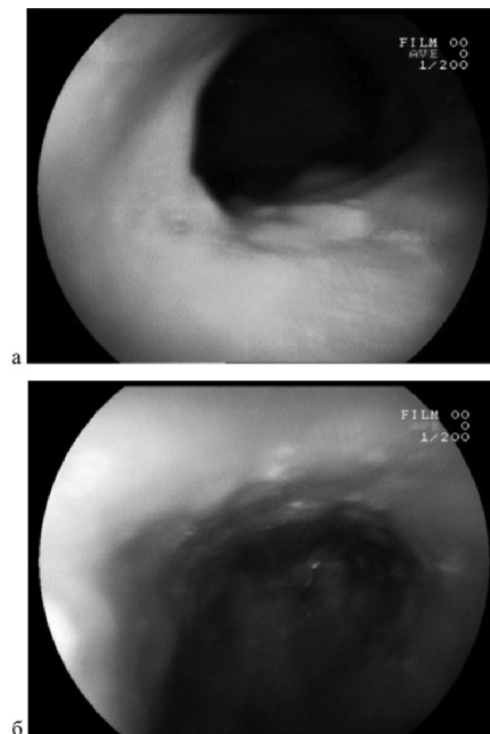


Рис. 15. Результаты эндоскопического исследования пищевода больного К.:

а – до лечения – определяется язва пищевода, окруженная мелкими эрозиями;
 б – после лечения – достигнуто заживление язвы и эрозий

онарного лечения прогресса изменений СОП не выявлено ни в одном случае.

Во всех случаях эрозивно-язвенных изменений, которые были диагностированы до лечения, а также в случаях пищевода Баррета, выполнялась биопсия СОП и до, и после лечения. Пример результатов гистологического исследования в случае заживления пептической язвы пищевода у больного основной группы представлен на рис. 16.

По результатам дыхательного теста, который выполняли через 4 нед после окончания лечения, оказалось, что эрадикация Нр достигнута у 10 (90,9%) из 11 больных основной группы, инфицированных Нр. В группе сравнения соответственно – у 8 (72,7%) из 11 больных. Следовательно, эрадикация Нр при использовании в схеме лечения Эзолонга достигалась в 1,25 раза чаще, чем при назначении омепразола.

Лечение с использованием Эзолонга имело преимущество не только в клиническом, эндоскопическом отношении, но и в улучшении качества жизни больных (рис. 17).

Так, после лечения у больных основной группы показатель боли составил $48,3 \pm 2,5$ балла, у больных группы сравнения – $33,4 \pm 1,9$ балла ($p < 0,05$). Показатель общего здоровья составил соответственно $54,5 \pm 1,9$ балла и $40,4 \pm 2,1$ балла ($p < 0,05$). Показатель физического функционирования после предложенного варианта лечения повысился до $55,7 \pm 2,0$ балла, а после традиционной терапии – до $42,4 \pm 1,5$ балла ($p < 0,05$). Показатель ролевого физического функционирования после лечения в основной группе – $56,3 \pm 2,3$ балла, в группе сравнения – $44,9 \pm 2,7$ балла (см. рис. 17).

Показатели психического здоровья также значимо улучшились у больных основной группы. Показатель жизнеспособности после лечения в основной группе – $56,8 \pm 1,9$ балла, в группе сравнения – $42,1 \pm 2,3$ балла ($p < 0,05$). Показатель

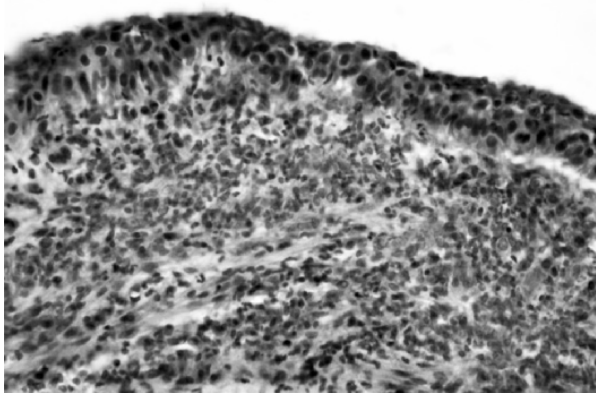


Рис. 16. Заживление пептической язвы пищевода: над воспалительным инфильтратом тонкий слой незрелого многослойного плоского эпителия.
Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 400$

психологического здоровья после основного варианта лечения составил $58,4 \pm 2,2$ балла, после традиционной терапии – $46,1 \pm 2,6$ балла ($p < 0,05$). Показатели социального функционирования и ролевого эмоционального функционирования повысились в основной группе до $58,5 \pm 2,1$ балла и до $59,6 \pm 2,5$ балла соответственно. В группе сравнения эти показатели после лечения составили $41,3 \pm 2,4$ балла и $43,8 \pm 2,6$ балла (см. рис. 17).

Таким образом, все показатели качества жизни после лечения у больных основной группы были существенно выше, чем у больных группы сравнения.

При контроле соблюдения режима лечения не выявили незначительных нарушений только у 2 (3,7%) больных. После дополнительного объяснения необходимости выполнения рекомендаций по приему препаратов данные больные стали придерживаться назначенного лечения. Таким образом, комплаенс составил 96,3%.

По окончании лечения была проведена оценка эффективности Эзолонга по мнению врача и больного и оценка безопасности препарата по мнению врача.

В основной группе отмечали следующие побочные эффекты: аллергические реакции в виде крапивницы – у 2 больных (этим больным Эзолонг был отменен, они не вошли в исследование); головная боль – у 1 больного (симптом был выражен умеренно и не являлся причиной отмены препарата); усиление потоотделения – у 1 больного (симптом был выражен умеренно и не являлся причиной отмены препарата); усиление отрыжки – у 1 больного (симптом был выражен умеренно и не являлся причиной отмены препарата).

По мнению врача, Эзолонг имеет высокую эффективность в 92,9% случаев, умеренную эффективность – в 7,1% случаев. По мнению больных, препарат имеет высокую эффективность в 89,3% случаев, умеренную эффективность – в 10,7% случаев.

Переносимость Эзолонга была оценена врачом следующим образом: хорошая – в 89,3% случаев, удовлетворительная – в 10,7% случаев.

ВЫВОДЫ

Включение Эзолонга в лечение ГЭРБ способствует тому, что выраженность диспепсии становится в 1,27 раза ниже, чем после лечения с применением омепразола. Лечение с использованием эзомепразола в 2,78 раза более эффективно относительно лечения эрозий и язв пищевода и достоверно лучше, чем терапия с включением омепразо-

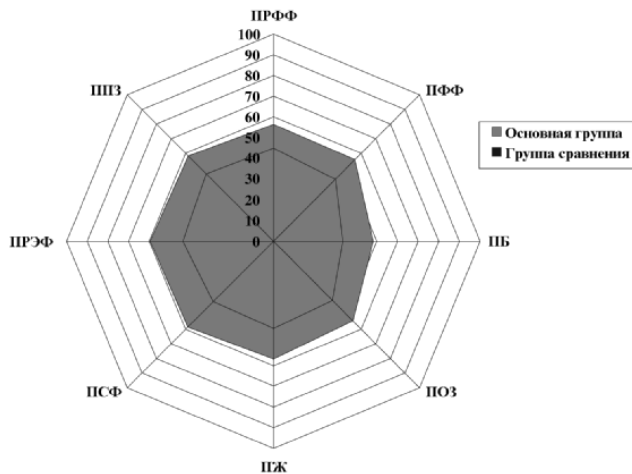


Рис. 17. Показатели качества жизни после лечения у больных двух групп:

ПРФФ – показатель ролевого физического функционирования;
ПФФ – показатель физического функционирования;
ПБ – показатель боли;
ПОЗ – показатель общего здоровья;
ПЖ – показатель жизнеспособности;
ПСФ – показатель социального функционирования;
ПРЭФ – показатель ролевого эмоционального функционирования;
ППЗ – показатель психологического здоровья

ла, влияет на качество жизни больных. Эрадикация Нр при использовании в схеме лечения Эзолонга достигалась в 1,25 раза чаще, чем при назначении омепразола. По мнению врача, Эзолонг имеет высокую эффективность в 92,9% случаев, по мнению больного – в 89,3% случаев. Переносимость Эзолонга в 89,3% случаев хорошая. Побочные эффекты возникают редко и являются основанием для отмены препарата только в случае появления аллергических реакций.

Эзолонг может быть рекомендован для включения в комплексную терапию ГЭРБ как эффективный и безопасный препарат (с учетом возможных побочных эффектов и противопоказаний).

Эффективність комбінованого антисекреторного препарату Езолонг у лікуванні гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби

Н.Б. Губергріц, П.Г. Фоменко, Г.М. Лукашевич, О.О. Голубова, Е.М. Станіславська, О.М. Агібалов

Автори представили дані літератури і результати власного дослідження, в якому оцінили ефективність і безпеку препарату Езолонг в лікуванні хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу. Отримані результати підтверджують високу ефективність, добру переносимість Езолонгу, низьку частоту побічних ефектів.

Ключові слова: гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, езомепразол, бікарбонат натрію, Езолонг, ефективність, безпека.

Efficiency of combined antisecretory preparation Ezolong in gastroesophageal reflux disease treatment

N.B. Gubergtrits, P.G. Fomenko, G.M. Lukashovich, O.A. Golubova, E.N. Stanislavskaya, A.N. Agibalov

Authors present literature data and results of own investigations in which they assessed efficiency and safety of Ezolong in gastroesophageal reflux disease treatment. Obtained results support high efficiency, good tolerance and low frequency of adverse effects of Ezolong.

Key words: gastroesophageal reflux disease, ezomeprazole, sodium bicarbonate, Ezolonge, efficiency, safety.

Сведения об авторах

Губергриц Наталья Борисовна – Донецкое областное клиническое территориальное медицинское объединение, 83003, г. Донецк, пр. Ильича 16

Фоменко Павел Геннадиевич – Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, 83003, г. Донецк, пр. Ильича 16 ; тел.: (062) 312-72-91

Лукашевич Галина Михайловна – Донецкое областное клиническое территориальное медицинское объединение, 83003, г. Донецк, пр. Ильича 16

Голубова Оксана Александровна – Донецкое областное клиническое территориальное медицинское объединение, 83003, г. Донецк, пр. Ильича 16

Станиславская Элеонора Николаевна – Донецкое областное клиническое территориальное медицинское объединение, 83003, г. Донецк, пр. Ильича 16

Агибалов Алексей Николаевич – Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, 83003, г. Донецк, пр. Ильича 16 ; (062) 312-72-91

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Васильев Ю.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: 1. Патогенез и клиника / Ю.В. Васильев // *Международ. мед. журн.* – Харьков, 2003. – Т. 9, № 1. – С. 31–34.
2. Васильев Ю.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: патогенез, диагностика, медикаментозное лечение / Ю.В. Васильев // *Consilium Medicum.* – 2002. – Приложение. – С. 3–6, 8–11.
3. Влияние болевого синдрома на качество жизни у пациентов с заболеваниями поджелудочной железы / Г.А. Новиков, М.А. Силаев, М.В. Селиванова, А.В. Важенин // *Палиатив. медицина и реабилитация.* – 2006. – № 4. – С. 5–7.
4. Гастро-норм у системі сучасних технологій лікування гастроудоденальних захворювань / Ю.І. Решетілов, О.О. Кремзер, О.І. Токаренко [та ін.] // *Сучасна гастроентерологія.* – 2002. – № 1. – С. 57–58.
5. Гриневич В.Б. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и ее внепищеводные проявления: современные представления о диагностике и лечении / В.Б. Гриневич, О.А. Саблин. – СПб. : Береста, 2004. – 172 с.
6. Губергриц Н.Б. Влияние антигомотоксической терапии на качество жизни больных сочетанными хроническими алкогольными гепатитом и панкреатитом / Н.Б. Губергриц, В.Я. Колкина // *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* – 2006. – № 1, прилож. № 27. – С. 68.
7. Дехнич Н.Н. Антисекреторная терапия в гастроэнтерологии / Н.Н. Дехнич, С.Н. Козлов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 128 с.
8. Исаков В.А. Хеликобактериоз / В.А. Исаков, И.В. Домардский. – М.: Медпрактика-М, 2003. – 412 с.
9. Исаков В.А. Эзомепразол (Нексиум): его свойства и применение в гастроэнтерологии / В.А. Исаков. – М.: Алант, 2002. – 24 с.
10. Колкина В.Я. Влияние реабилитационной терапии антигомотоксическими средствами на психосоматический статус больных хроническим панкреатитом / В.Я. Колкина // *Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції студентів та молодих вчених і спеціалістів «Від фундаментальних досліджень до медичної практики».* – Харків, 2005. – С. 75.
11. Колкіна В.Я. Психосоматичний статус та якість життя хворих на хронічний панкреатит на тлі хронічного бронхіту після стаціонарного лікування / В.Я. Колкіна // *Укр. мед. альманах.* – 2006. – № 4. – С. 58–64.
12. Кольцов П.А. Фармакотерапия хронических заболеваний органов пищеварения / П.А. Кольцов, В.С. Задюченко. – М.: Изд-во «М-ОКО», 2001. – 256 с.
13. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – Киев: Морион, 2000. – 320 с.
14. Лунделл Л. Все ли ингибиторы протонной помпы одинаковы? / Л. Лунделл // *Эксперим. и клиническая гастроэнтерология.* – 2004. – № 6. – С. 126–128.
15. Новик А.А. Концепция исследования качества жизни в медицине / А.А. Новик, Т.И. Ионова, П. Кайнд. – СПб. : ЭЛБИ, 1999. – 140 с.
16. Основы компьютерной биostatистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat / Ю.Е. Лях, В.Г. Гурьянов, В.Н. Хоменко, О.А. Панченко. – Донецк: Папакица Е.К., 2006. – 214 с.
17. Передерий В.Г. Язвенная болезнь: прошлое, настоящее, будущее / В.Г. Передерий, С.М. Ткач, С.В. Скопиченко. – Киев: [Б.и.], 2003. – 256 с.
18. Рысс Е.С. Фармакотерапия язвенной болезни / Е.С. Рысс, Э.Э. Звартау. – СПб.; М.: Невский диалект – Изд-во БИНОМ, 1998. – 253 с.
19. Циммерман Я.С. Гастроэнтерология / Я.С. Циммерман. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 800 с.
20. Чорбинская С.А. Современные противоязвенные препараты и их взаимодействие с другими лекарственными средствами / С.А. Чорбинская, С.А. Булгаков, В.С. Гасилин. – М.: «Испо-Сервис», 2000. – 140 с.
21. Шетулин А.А. Современные принципы фармакотерапии язвенной болезни / А.А. Шетулин // *Клин. медицина.* – 1996. – № 8. – С. 17–18.
22. Andersson T. Pharmacokinetics (PK) and dose-response relationship of esomeprazole (E) / T. Andersson, K. Ruhss, M. Hassan-Alin // *Gastroenterology.* – 2000. – Vol. 118, № 4 (Suppl. 2). – P. A1210.
23. Andersson T. Pharmacokinetics (PK) and effect on pentagastrin stimulated peak acid output (POA) of omeprazole (O) and its 2 optical isomers, S-omeprazole/esomeprazole (E) and R-omeprazole (R-O) / T. Andersson, E. Bredberg, M. Sunzel // *Gastroenterology.* – 2000. – Vol. 118, No 4 (Suppl. 2). – P. A1210.
24. Appropriate acid suppression for the management of gastro-oesophageal reflux disease / N.J. Bell, D. Burget, C.W. Howden [et al.] // *Digestion.* – 1992. – Vol. 51, Suppl. 1. – P. 59–67.
25. Assessment of the quality of life in chronic pancreatitis using Sf-12 and EORTC QLQ-C30 questionnaires / R. Pezzilli, A.M. Morselli-Labate, L. Fantini [et al.] // *Dig. Liver Dis.* – 2007. – Vol. 39, No 12. – P. 1077–1086.
26. Definition of histopatologic changes in gastroesophageal reflux disease / P.T. Chandrasoma, D.M. Lokuhetty, T.R. Deomester [et al.] // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2000. – Vol. 24. – P. 344–351.
27. Esomeprazole (40 mg) compared with lansoprazole (30 mg) in the treatment of erosive esophagitis / D.O. Castell, P.J. Kahrilas, J.E. Richter [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2002. – Vol. 97, No 3. – P. 575–583.
28. Esomeprazole provides improved acid control vs. omeprazole in patients with symptoms of gastro-oesophageal reflux disease / T. Lind, L. Rydberg, A. Kyleback [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2000. – Vol. 14, No 7. – P. 861–867.
29. Forsmark C.E. Chronic pancreatitis and quality of life / C.E. Forsmark // *Dig. Liver Dis.* – 2006. – Vol. 38, No 2. – P. 116–118.
30. Non-goblet cell population of Barrett's esophagus: an immunopathological demonstration of intestinal differentiation / P. Chaves, P. Cardoso, J.C. De Almeida [et al.] // *Hum. Pathol.* – 1999. – Vol. 30. – P. 1291–1295.
31. Pezzilli R. Chronic pancreatitis: assessing the quality of life / R. Pezzilli, L. Fanlini // *JOP.* – 2005. – Vol. 6, No 4. – P. 406–409.
32. Pharmacokinetic study of esomeprazole in elderly / G. Hasselgren, M. Hassan-Alin, T. Andersson [et al.] // *Clin. Pharmacokinet.* – 2001. – Vol. 40, No 2. – P. 145–150.
33. Pharmacokinetics of esomeprazole after oral and intravenous administration of single and repeated doses to healthy subjects / M. Hassan-Alin, T. Andersson, E. Bredberg, K. Ruhss // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2000. – Vol. 56. – P. 665–670.
34. Phillips R.W. Barrett's esophagus. Natural history, incidence, etiology, and complication / R.W. Phillips, R.K. Wong // *Gastroenterol. Clin. North Am.* – 1991. – Vol. 20. – P. 791–816.
35. Quality of life and clinical indicators for chronic pancreatitis patients in a 2-year follow-up study / R. Pezzilli, A.M. Morselli Labate, L. Fantini [et al.] // *Pancreas.* – 2007. – Vol. 34, No 2. – P. 191–196.
36. Regression of columnar esophageal (Barrett's) epithelium after antireflux surgery / D.L. Brand, J.T. Ylvisaker, M. Gelfand, C.E. Pope // *N. Engl. J. Med.* – 1980. – Vol. 302. – P. 844–848.
37. Sjovall H. Pharmacokinetics of esomeprazole in patients with liver cirrhosis / H. Sjovall, I. Hagman, J. Holmberg // *Gastroenterology.* – 2000. – Vol. 118. – P. A21.
38. Splechler S.J. Barrett's esophagus / S.J. Splechler // *N. Engl. Med.* – 2002. – Vol. 346. – P. 836–842.
39. Stereoselective metabolism by human liver CYP enzymes of a substituted benzimidazole / A. Abelo, T.B. Andersson, U. Bredberg [et al.] // *Drug Metab. Dispos.* – 2000. – Vol. 28, No 1. – P. 58–64.
40. Stereoselective pharmacokinetics of pantoprazole, a proton pump inhibitor, in extensive and poor metabolizers of S-mephenytoin / M. Tanaka, T. Ohkudo, K. Otani [et al.] // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2001. – Vol. 69, No 3. – P. 108–113.
41. Suo Z. Barrett's esophagus: intestinal metaplasia or phenotypic shift of undifferentiated elements in the stem cells / Z. Suo, J.M. Nesland // *Ultrastruct. Pathol.* – 2002. – Vol. 26. – P. 53–54.

Статья поступила в редакцию 19.03.2013